

[illegible]

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1 und Verfahren zur Herstellung eines Implantats gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 25, 29 bzw. 30.

Hier ist unter dem Begriff "Implantat" zunächst im engeren Sinne ein in den Körper eines Tieres oder eines Menschen zumindest vorübergehend einzusetzendes Element, das beispielsweise therapeutische, Stütz- und/oder Gelenkfunktionen ausüben kann, wie temporäre Implantate, beispielsweise sogenannte "Seeds", oder Stents zur Tumorbehandlung bzw. -therapie, Tracheal-Stents und dgl., zu verstehen. Im weiteren Sinne sind hierunter jedoch auch mit dem Körper von außen, insbesondere vorübergehend in Kontakt bringbare Elemente o. dgl. zu verstehen.

Implantate in Form von Stents werden beispielsweise zur Abstützung aufgeweiteter Gefäße eingesetzt. Diese röhrenförmigen Einsätze werden nach der Aufweitung verengter Gefäße eingeführt und anschließend radial aufgeweitet, so daß die Stents die Gefäßwandungen innenseitig abstützen.

Die Stents wachsen innerhalb von etwa ein bis drei Monaten in die Gefäßwände ein. Zur Vermeidung eines überschießenden Wachstums der Gefäßwände nach innen, was zu einer Restenose, also einer Wiederverengung, führen kann, hat sich eine lokale radioaktive Bestrahlung der Gefäßwände bewährt. Hierfür bieten sich die nachfolgenden Möglichkeiten an.

Erstens, es wird ein mit einer radioaktiven Flüssigkeit gefüllter Ballonkatheter eingesetzt. Da der Ballonkatheter im expandierten Zustand das Gefäß zumindest teilweise verschließt, ist der Kontakt mit der Gefäßwand und damit der Einsatz des Ballonkatheters zeitlich sehr stark limitiert. Um lokal eine wirksame Dosis erreichen zu können, müssen daher sehr große Aktivitätsmengen eingesetzt werden, was zu strahlenschutztechnischen Problemen führt. Zudem ist das Risiko für den Patienten bei einem mechanischen Versagen des Ballons sehr hoch.

5 Zweitens, es kann eine umschlossene Strahlquelle über einen Katheter eingeführt werden. Auch hier müssen wegen der begrenzten Verweildauer des Katheters in dem Gefäß große Aktivitätsmengen angewendet werden, die einen hohen strahlenschutztechnischen Aufwand erfordern. Darüber hinaus besteht hier das Problem der Zentrierung der Strahlquellen.

10 Drittens, es können radioaktive Stents eingesetzt werden. Hierdurch werden die vorgenannten Probleme und Risiken vermieden, und die gewünschte bzw. wirksame Dosis kann mit geringen Radioaktivitätsmengen über eine verlängerte Expositionszeit erreicht werden.

15 Im letzten Fall, also zur radioaktiven Ausführung der Stents, ist es bereits bekannt, eine Ionenimplantation vorzunehmen. Hierbei wird radioaktiver Phosphor (^{32}P) in vorhandene Stent-Oberflächen mittels eines Ionenstrahls implantiert. Weiter ist es bekannt, Nickel-Titan-Stents in einem Zyklotron o. dgl. mit Protonen zu beschießen, um das in gebräuchlichen Nickel/Titan-Legierungen enthaltene Titan zu radioaktivem Vanadium (^{48}V) zu aktivieren.

20 Sowohl die Ionenimplantation als auch die Protonenaktivierung zeichnen sich durch einen hohen technischen Aufwand aus, d. h. die Stents können praktisch nur in "Einzelanfertigung" hergestellt werden. Außerdem sind beide Methoden bislang auf wenige Herstellungsorte und wenige Radionuklide beschränkt.

25 Ein weiteres Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents sieht vor, daß radioaktives Rhenium elektrochemisch auf den Stent-Oberflächen abgeschieden und anschließend mit einer Goldschicht als Schutzschicht überdeckt wird. Hier besteht, wie bei allen Mehrschichtaufbauten die Gefahr einer Segmentierung, d. h. eines Ablösens, die gerade bei Stents aufgrund der Verformung bei der radialen Aufweitung im Gefäßinneren sehr hoch ist. Selbst
30 wenn sich nur die Schutzschicht löst oder evtl. unvollständig aufgebraucht worden ist, besteht die Gefahr, daß das dann großflächig freiliegende radioaktive Rhenium teilweise im Blut gelöst und an andere Körperstellen mit unerwünschten Folgen transportiert werden kann.

Außerdem kann es sinnvoll sein, Medikamente möglichst lokal wirken zu lassen, um zum Beispiel eine Abstoßung des Implantats zu verhindern oder beispielsweise eine lokale Tumorbehandlung durchzuführen.

5 Aus der zur EP - A - 0 875 218 korrespondierenden CA - A - 2,235,031, die den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung bildet, ist bereits ein Stent bekannt, der in einer Ausführungsform einen nicht porösen Träger mit einer porösen Deckschicht aufweist. Die poröse Deckschicht ist aus gesinterten Metallpartikeln gebildet. Ein Medikament bzw. therapeutisches Mittel ist in
10 den Poren der porösen Deckschicht aufgenommen und kann, wenn die poröse Deckschicht von einer beispielsweise auflösbaren oder durchlässigen Abdeckschicht überdeckt ist, im implantieren Zustand von dem Stent wieder abgegeben werden. Ggf. kann auch ein radioaktives Material als Medikament eingesetzt werden.

15 Bei dem bekannten Stent ist nachteilig, daß die gesinterten Metallpartikel der porösen Deckschicht sehr ungleichmäßige, undefinierte Poren bilden. Im Falle eines abzugebenden Medikaments wird dementsprechend nur ein verhältnismäßig undefiniertes Abgabeverhalten erreicht.

20 Wenn ein radioaktives Material in den Poren der Deckschicht aufgenommen wird, besteht die Gefahr, daß aufgrund der unregelmäßigen Poren mit undefinierten Öffnungen das radioaktive Material unkontrolliert und ungewollt entweicht. Die optional vorgesehene Beschichtung der Deckschicht bietet
25 diesbezüglich keinen ausreichenden Schutz.

Die Festigkeit und mechanische Belastbarkeit der aus zusammengesinterten Metallpartikeln gebildeten Deckschicht sind insbesondere bei einer Verformung des Stents nicht sehr gut. Insbesondere besteht die Gefahr, daß sich
30 zumindest einzelne Metallpartikel aus der Deckschicht lösen. Zudem besteht die Gefahr einer Segmentierung der Deckschicht, insbesondere beim radialen Aufweiten des Stents. Hierbei besteht jeweils die Gefahr, daß beispielsweise der Blutkreislauf Teile der Deckschicht an andere Körperstellen mit unerwünschten Folgen transportiert. Dieses Risiko ist besonders hoch bei Einsatz

von radioaktivem Material, das als Medikament bzw. therapeutisches Mittel in der porösen Deckschicht fixiert bleiben sollte.

5 Außerdem steht bei metallischen Implantaten insbesondere Nickel im Verdacht, ein übermäßiges Zellwachstum, insbesondere im Bereich um ein eingesetztes Implantat herum, zumindest zu fördern. Weitere Metalle, die ebenfalls von Körperflüssigkeiten, wie Blut, aus Metalloberflächen – wenn auch nur in geringem Maße – gelöst werden können, werden außerdem zunehmend für unerwünschte Folgen oder zumindest nicht überschaubare Reaktionen im
10 Körper verantwortlich gemacht. Insofern ist die große Fläche der Metallpartikel der porösen Deckschicht des bekannten Stents, die mit Körperflüssigkeiten oder in die poröse Deckschicht hineinwachsendes Körpergewebe in Kontakt treten kann, besonders nachteilig. Das Aufbringen von beispielsweise keramischen Deckschichten oder Überzügen auf Metalloberflächen von Implantaten ist jedoch bereits bekannt, beispielsweise aus DE – A – 43
15 11 772, DE – A – 40 40 850, DE – A – 32 41 589 oder EP – A – 0 520 721.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat und Verfahren zur Herstellung eines Implantats bereitzustellen, so daß ein insbesondere als Stent ausgebildetes Implantat verhältnismäßig einfach herstellbar
20 ist, wobei insbesondere die vorgenannten Nachteile des Standes der Technik vermieden bzw. zumindest minimiert werden können und wobei ein therapeutisches Mittel vom Implantat aufnehmbar und – falls gewünscht – im implantierten Zustand lokal wieder abgebar ist, und insbesondere so daß das
25 Implantat, insbesondere ein Stent, eine sichere Fixierung von Radionukliden auf bzw. in der Oberfläche ermöglicht.

Die obige Aufgabe wird durch ein Implantat gemäß Anspruch 1 oder ein Verfahren gemäß Anspruch 25, 29 oder 30 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen
30 sind Gegenstand der Unteransprüche.

Insbesondere weist die Deckschicht eine Vielzahl von definierten Hohlräumen mit separaten Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht zur Aufnahme mindestens eines therapeutischen Mittels auf. Unter dem Begriff "Hohlräume"

sind hier auch definierte Fehlstellen in Kristallgefügen oder dergleichen zu verstehen, die zur Aufnahme eines therapeutischen Mittels geeignet sind.

5 Durch die Ausbildung definierter und insbesondere voneinander getrennter Hohlräume in der Deckschicht sind im Gegensatz zum Stand der Technik sehr genaue Mengen eines therapeutischen Mittels in die Hohlräume einlagerbar, in den Hohlräumen bei Bedarf fixierbar und - falls gewünscht - im implantierten Zustand unter definierten Bedingungen, wie mit einer gewünschten Abgaberate, wieder abgebar.

10 Unter dem Begriff "therapeutisches Mittel" sind in der vorliegenden Patentanmeldung Medikamente im weitesten Sinne, gegebenenfalls auch radioaktives Material oder sonstige therapeutische Stoffe zu verstehen. Insbesondere kommen auch alle in der EP - A - 0 875 218 genannten, als "medication" bezeichneten therapeutischen Mittel bzw. Rezeptoragonisten, Rezeptorantagonisten, Enzyminhibitoren, Neurotransmitter, Zytostatika, Antibiotika, Hormone, Vitamine, Stoffwechselsubstrate, Antimetabolite, Diuretika und dergleichen als therapeutisches Mittel in Betracht.

20 Außerdem ist ein vorschlagsgemäßes Implantat mit einem Träger und einer Deckschicht versehen, wobei die Deckschicht vorzugsweise zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material besteht. Insbesondere besteht die Deckschicht im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen- und/oder Titanoxid. Eine derartige Deckschicht ist verhältnismäßig einfach herstellbar, beispielweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung, und bildet eine hochgradig chemisch und mechanisch stabile, insbesondere sehr dichte Beschichtung des Trägers. Diese Beschichtung kann zumindest weitgehend ein (ionisches) Lösen von Nickel oder anderen Metallen aus dem Träger verhindern. So kann ein durch die gelösten
25 Metalle induziertes übermäßiges Zellwachstum in der Umgebung bzw. in dem Anlegebereich des Implantats zumindest minimiert werden.

35 Eine einfache Ausbildung der Hohlräume in der Deckschicht wird vorzugsweise durch anodische Oxidierung einer Oberflächenschicht, die Teile des Trägers oder einer darauf abgeschiedenen Beschichtung sein kann, erreicht.

5 So lassen sich auf einfache Weise gleichförmige Hohlräume definierter Dimensionen ausbilden. Eine sehr einfache Herstellung von hochgradig gleichförmigen Hohlräumen wird vorzugsweise dadurch ermöglicht, daß als Deckschicht eine Aluminiumoxidschicht elektrolytisch auf der Fläche Oberfläche
10 des Trägers gebildet wird. Bei einer derartigen künstlichen Oxidierung von Aluminium (Anodisierung) können in Abhängigkeit von der angelegten Spannung definierte Hohlräume gebildet werden. Neben Aluminiumoxid eignen sich hierfür insbesondere alle sogenannten Ventilmetalloxide, beispielsweise Titan- und Wolframoxide. Darüber hinaus kommt auch Magnesium-
15 oxid in Betracht.

Durch Variation der elektrischen Spannung bei der Anodisierung können der Durchmesser der Hohlräume und die Flächendichte der Hohlräume, d. h. die Anzahl der Hohlräume pro Fläche, variiert werden. Die Länge der Hohlräume
20 hängt von der Dauer der Anodisierung ab. Folglich kann die Form der Hohlräume in weiten Bereichen gesteuert werden, so daß eine beispielsweise im Hinblick auf ein gewünschtes Abgabeverhalten (Abgabegeschwindigkeit, Abgabemenge) optimierte Form der Hohlräume auf einfache Weise realisierbar ist. Beispielsweise sind die Hohlräume zumindest im wesentlichen röhren-
25 artig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche der Deckschicht im wesentlichen senkrecht in das Innere der Deckschicht, wobei der Querschnitt der Hohlräume und/oder deren Öffnung im Durchmesser bzw. in der Fläche abschnittsweise reduziert sind, um gewünschte Eigenschaften zu erhalten.

25 Je nach Anwendungsfall und Bedarf können auch mehrere therapeutische Mittel von den Hohlräumen aufgenommen sein, die beispielsweise nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Abgabegeschwindigkeit im implantierten Zustand wieder abgegeben werden. So können beispielsweise therapeutische Mittel unterschiedlicher Molekülgröße in unterschiedlich, angepaßt
30 dimensionierten Hohlräumen der Deckschicht des Implantats aufgenommen sein. Bei Bedarf ist es auch möglich, die Hohlräume bzw. deren Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht hin im Verhältnis zu den üblicherweise in Körperflüssigkeiten, wie im Blut, befindlichen Bestandteilen, insbesondere Proteinen, klein auszubilden mit der Folge, daß ein ansonsten auftretendes
35 Lösen bzw. Auswaschen des in den Hohlräumen befindlichen therapeuti-

schen Mittels durch makromolekulare Blutbestandteile oder dergleichen nicht auftritt, da diese nicht in die Hohlräume eindringen können.

5 Die Integration der Hohlräume in die Deckschicht des Trägers ermöglicht einen verhältnismäßig dünnen Aufbau mit dementsprechend geringer Neigung zur Segmentierung, also einen Aufbau mit günstigen mechanischen Eigenschaften.

10 Die Ausbildung der Hohlräume an bestimmten Stellen mit verhältnismäßig geringer Flächenausdehnung relativ zur Flächenausdehnung der Deckschicht führt zu dem Vorteil, daß die mechanischen Eigenschaften der Deckschicht im wesentlichen nur von dem Material der Deckschicht und nicht von dem therapeutischen Mittel oder dergleichen in den Hohlräumen abhängen. Dementsprechend werden einerseits der Einsatz von einer hinsichtlich
15 der gerade bei Stents großen mechanischen Beanspruchung optimierten Deckschicht und andererseits die Verwendung von hinsichtlich der Behandlung optimal geeigneten, therapeutischen Mitteln ermöglicht.

20 Grundsätzlich können die Hohlräume untereinander verbunden sein. Vorzugsweise sind die Hohlräume jedoch gerade im Hinblick auf eine niedrige Bauhöhe bzw. Dicke der Deckschicht getrennt voneinander ausgebildet.

25 Insbesondere bei getrennter Ausbildung der Hohlräume ist es möglich, ein therapeutisches Mittel oder mehrere therapeutische Mittel in den Hohlräumen in unterschiedlicher Konzentration bzw. Menge oder mit unterschiedlichem Abgabeverhalten anzuordnen, um beispielsweise eine gewünschte zeitlich und/oder räumlich inhomogene Dosisverteilung mit beispielsweise an den Enden eines Stents erhöhter Dosis zu erreichen.

30 Das Einbringen des therapeutischen Mittels und/oder von Komplexbildnern bzw. Bindungspartnern in die Hohlräume erfolgt vorzugsweise dadurch, daß die Hohlräume der Deckschicht evakuiert und anschließend das therapeutische Mittel oder die Komplexbildner bzw. Bindungspartner zugegeben wird bzw. werden, das bzw. die dann von den Hohlräumen aufgenommen bzw.
35 quasi in diese eingesaugt wird bzw. werden. Bedarfsweise wird dies bei-

spielsweise für Hohlräume in bestimmten Oberflächenbereichen, insbesondere Endbereichen des Implantats wiederholt, um eine lokale Erhöhung der Menge an aufgenommenem therapeutischen Mittel zu erreichen.

5 Alternativ oder zusätzlich kann das Einbringen des therapeutischen Mittels oder von Bindungspartnern in die Hohlräume mittels Ultraschall, der bei Eintauchen des Implantats in das einzubringende Mittel in den Hohlräumen vorhandene Luft oder sonstige Gase entweichen läßt, erreicht bzw. unterstützt werden.

10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, das therapeutische Mittel bzw. die therapeutischen Mittel in den Hohlräumen bedarfsgerecht, beispielsweise ionisch über Wasserstoffbrücken, über Komplexbildner, durch Van der Waals-Kräfte, oder dergleichen, zu fixieren bzw. zu binden, um
15 eine gewünschte Abgabe bzw. Freisetzung des therapeutischen Mittels bzw. der therapeutischen Mittel zu erreichen. Ebenso sind Bindungen möglich, die chemisch bzw. enzymatisch in biologischen Systemen gespalten bzw. aufgebrochen werden und dadurch die Freisetzung bewirken. Gewünschte Eigenschaften der Hohlräume können verhältnismäßig einfach durch chemische
20 Modifizierung der Wandungen der Hohlräume erreicht werden, insbesondere dadurch, daß für das jeweilige therapeutische Mittel geeignete Bindungspartner auf den Wandungsoberflächen chemisch fixiert werden.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß das vorschlagsgemäße Implantat auch
25 mit nach außen offenen Hohlräumen in der Deckschicht versehen sein kann, wobei die Größe der Hohlräume so gewählt sein kann, daß Zellen oder Teile von Zellen von sich an das Implantat anschließendem Körpergewebe in die Hohlräume einwachsen können und so beispielsweise eine sehr sichere Verankerung des Implantats im Körper erreicht werden kann.

30 Außerdem besteht die Möglichkeit, die Deckschicht bzw. die Öffnungen der Hohlräume mit einer Abdeckschicht als Schutzschicht zu überdecken. Diese Abdeckschicht kann sehr dünn ausgeführt sein, da sie im wesentlichen nur dazu dient, gewünschte Oberflächeneigenschaften oder eine Abdeckung des
35 Materials der Deckschicht zu erreichen. Die Abdeckschicht kann je nach An-

wendungsfall - beispielsweise derart ausgebildet sein, daß sie sich im Körper, beispielsweise aufgrund der Körpertemperatur, einer künstlichen Erwärmung, chemischer oder enzymatischer Einwirkungen von Flüssigkeiten oder körpereigenen Stoffen, auflöst bzw. von der Oberfläche der Deckschicht löst oder
5 daß sie für ein in den Hohlräumen aufgenommenes therapeutisches Mittel durchlässig ist. Insbesondere kann die Abdeckschicht wie die in der EP - A - 0 875 218 offenbarte Beschichtung des porösen Materials ausgebildet sein.

Bei der insbesondere vorgesehenen Verwendung von radioaktivem Material
10 als therapeutisches Mittel liegt ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung darin, daß das radioaktive Material nicht großflächig, sondern nur an einzelnen Stellen lokalisiert bzw. in der Deckschicht eines Trägers angeordnet wird. Die Deckschicht kann grundsätzlich durch eine Oberflächenschicht, also einen oberen Teil, des Trägers oder insbesondere durch eine auf die
15 Oberfläche des Trägers aufgebrachte Schicht bzw. Beschichtung gebildet sein. So ist es möglich, die Hohlräume bzw. deren Öffnungen zur Oberfläche der Deckschicht hin im Verhältnis zu den üblicherweise im Blut befindlichen Bestandteilen, insbesondere Proteinen, klein auszubilden mit der Folge, daß das bei einem großflächigen Aussetzen von radioaktivem Material ansonsten
20 auftretende Lösen bzw. Abtragen des radioaktiven Materials durch makromolekulare Blutbestandteile nicht auftritt, da diese nicht in die Hohlräume eindringen können.

Ein weiterer Vorteil der Hohlräume liegt in der Schaffung einer sehr großen
25 inneren Oberfläche durch die Hohlraumwandlungen. Diese innere Oberfläche stellt eine wesentlich größere Oberfläche als die äußere Oberfläche der Deckschicht dar und gestattet dementsprechend eine insbesondere festere bzw. stärkere Bindung von mehr radioaktivem Material als herkömmliche Mehrschichtaufbauten.

30 Ein weiterer Vorteil der Anordnung des radioaktiven Materials in den Hohlräumen liegt in der bedarfsweise unterschiedlichen Konzentration des radioaktiven Materials, um eine gewünschte inhomogene räumliche Dosisverteilung mit beispielsweise an den Enden eines Stents erhöhter Dosis zu errei-

chen, indem die Hohlräume in manchen Oberflächenbereichen mit unterschiedlichen Mengen an radioaktivem Material "gefüllt" werden.

5 Vorzugsweise sind die Hohlräume zumindest im wesentlichen röhrenartig ausgebildet und erstrecken sich von der Oberfläche der Deckschicht im wesentlichen senkrecht in das Innere der Deckschicht, wobei der Querschnitt der Hohlräume und/oder deren Öffnung vorzugsweise so klein dimensioniert ist, daß zumindest die meisten der üblicherweise im Blut vorhandenen Proteine aufgrund ihrer Molekülgröße nicht in die Hohlräume, insbesondere
10 wenn diese nur teilweise gefüllt sind, eindringen können. Dementsprechend kann das in den Hohlräumen befindliche radioaktive Material nicht vom Blut fortgetragen werden.

15 Die Verwendung einer Oxidschicht, insbesondere aus Aluminiumoxid, als Deckschicht führt zu dem zusätzlichen Vorteil, daß die Oxidschicht in Flüssigkeit einer Art Quellung unterliegt, was zu einem Verschließen bzw. weiterem Verringern der Öffnungsfläche der Öffnungen der Hohlräume in der Deckschicht führt, wodurch das Eindringen der relativ großen Proteine im Blut weiter erschwert bzw. verhindert wird. Diese Quellung ist natürlich zu
20 berücksichtigen, wenn sich die Öffnungen beispielsweise bei gewollter Abgabe eines sonstigen therapeutischen Mittels eben gerade nicht verschließen sollen.

25 Das Einbringen des radioaktiven Materials und/oder von Komplexbildnern in die Hohlräume kann vorzugsweise dadurch erfolgen, daß die Hohlräume evakuiert und anschließend das radioaktive Material oder die Komplexbildner zugegeben werden, die dann von den Hohlräumen aufgenommen bzw. quasi in diese eingesaugt werden. Bedarfsweise wird dies beispielsweise für Hohlräume in bestimmten Oberflächenbereichen, insbesondere Endbereichen
30 des Implantats, wiederholt, um eine lokale Erhöhung der Radioaktivität zu erreichen.

Ein unabhängiger, weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, das radioaktive Material, also eine insbesondere vorbestimmte Menge eines
35 Radionuklids oder verschiedener Radionuklide, vorzugsweise in den Hohl-

- räumen über Komplexbildner, wie Amine, Phosphine, Carboxylate und/oder Thiole, zu fixieren. Insbesondere sind Thiole als Komplexbildner und beispielsweise Technetium und Rhenium als radioaktives Material vorgesehen, da Technetium(V)- und Rhenium(V)-Verbindungen mit schwefelhaltigen Li-
- 5 ganden Metallkomplexe bilden, die eine extrem hohe in vivo Stabilität aufweisen. Radioaktives Kupfer als anderes Beispiel wird hingegen besser über Carboxylate gebunden. Mit Hilfe von Komplexbildnern lassen sich also insbesondere radioaktive Kationen (Metalle) chemisch, insbesondere in den Hohlräumen oder Poren der Deckschicht, sehr fest binden. Die Komplexbild-
- 10 ner selbst sind dabei vorzugsweise an den Wandungen der Hohlräume, insbesondere durch Silanisierung, fixiert bzw. gebildet, so daß der Komplex insgesamt auf der Oberfläche bzw. in der Deckschicht des Trägers fixiert ist.
- Alternativ kann auch eine Bindung von radioaktiven Anionen (Nichtmetalle), beispielsweise Iod, durch Komplexbildung mit entsprechenden Komplexbild-
- 15 nern bzw. mit entsprechenden Bindungspartnern, beispielsweise in den Hohlräumen fixierten Metallen, wie Edelmetalle, insbesondere Silber, vorgesehen sein.
- 20 Ein unabhängiger, weiterer wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß verschiedene Radionuklide mit dementsprechend unterschiedlichen Halbwertszeiten und Emissionsenergien, wie ^{186}Re ($T_{1/2} = 90$ h, $E_{\beta\text{max}} = 1,071$ MeV) und ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,7$ h, $E_{\beta\text{max}} = 2,116$ MeV), als Mischung bzw. Gemenge zusammen in vorbestimmten Mengen und Verhältnissen
- 25 verwendet werden. So kann eine für die jeweilige Anwendung optimale Dosisverteilung sowohl in räumlicher als auch in zeitlicher Hinsicht erreicht werden. Die Fixierung unterschiedlicher Radionuklide wird gerade durch die Bereitstellung der Hohlräume zur Aufnahme der Radionuklide ermöglicht, da die mechanischen Eigenschaften der Radionuklide bzw. der mit den Radionuk-
- 30 liden gebildeten Verbindungen in den Hohlräumen aufgrund der verhältnismäßig geringen Ausdehnung der Hohlräume für die mechanischen Eigenschaften der Deckschicht eine allenfalls geringe Rolle spielen, so daß auch ansonsten für großflächige Beschichtungen nicht verwendbare Radionuklide oder Radionuklid-Verbindungen in die Hohlräume aufnehmbar und
- 35 darin fixierbar sind.

Außerdem besteht die Möglichkeit, die Deckschicht bzw. die Öffnungen der Hohlräume mit einer Abdeckschicht, beispielsweise aus Gold, als Schutzschicht zu überdecken. Diese Abdeckschicht kann sehr dünn ausgeführt werden, da sie im wesentlichen nur dazu dient, gewünschte Oberflächeneigenschaften oder eine Abdeckung des Materials der Deckschicht zu erreichen, wobei im Gegensatz zum Stand der Technik eine Verhinderung des Kontakts von Blut mit dem radioaktiven Material nachrangig ist, da das radioaktive Material in den Hohlräumen chemisch fixiert und daher durch die Hohlräume ohnehin bereits geschützt ist. Des weiteren kann eine wesentlich bessere Haftung der Abdeckschicht auf der Deckschicht aufgrund der Freiheit in der Materialwahl erreicht werden, da die mechanischen und chemischen Eigenschaften der Deckschicht eben gerade nicht durch das verwendete radioaktive Material wesentlich beeinflusst werden.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der Zeichnung bevorzugter Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigt:

- Fig. 1 eine schematische Darstellung eines vorschlagsgemäßen, als Stent ausgebildeten Implantats im nicht aufgeweiteten Zustand;
- Fig. 2 eine schematische Darstellung des Stents gemäß Fig. 1 im radial aufgeweiteten Zustand;
- Fig. 3 einen schematischen Querschnitt des in ein Gefäß eingesetzten und radial aufgeweiteten Stents gemäß Fig. 2;
- Fig. 4 eine ausschnittsweise Vergrößerung eines Trägers mit einer zugeordneten Deckschicht mit mehreren Hohlräumen des Implantats;
- Fig. 5 a, b, c ausschnittsweise Vergrößerungen von Hohlräumen der Deckschicht gemäß Fig. 4 und einer zugeordneten Abdeckschicht; und
- Fig. 6, 7 elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Aluminiumoxidschicht mit Hohlräumen in unterschiedlichen Vergrößerungen.

Ein vorschlagsgemäßes Implantat 1 ist in den Fig. 1 bis 3 schematisch dargestellt. Das Implantat 1 weist im vorliegenden Ausführungsbeispiel die Form eines Stents auf, also eines im wesentlichen röhrenförmigen Einsatzes für Gefäße, wie den Fig. 1 und 2 zu entnehmen ist.

Das Implantat 1 bzw. der Stent weist einen vorzugsweise metallischen oder metallisierten Träger 2 auf. Der Träger 2 ist hier verformbar ausgebildet, so daß der Stent radial aufgeweitet werden kann. Die Fig. 1 zeigt den Stent im nicht aufgeweiteten Zustand, Fig. 2 im radial aufgeweiteten Zustand.

Die Fig. 3 zeigt den Stent im radial aufgeweiteten Zustand in einem Gefäß 3, wobei der Stent bzw. das Implantat 1 mit seiner Außenseite an der Innenseite der Gefäßwandung anliegt und so das beispielsweise dilatierte Gefäß 3 innen abstützt. Das Gefäß 3 stellt also Körpergewebe dar, das mit dem Träger 2 in Kontakt steht. Weiter steht der Träger 2 bzw. das Implantat 1 mit Körperflüssigkeiten, wie Blut 4, die beispielsweise durch das Gefäß 3 und den Stent hindurchströmen, in Kontakt.

Dem Träger 2 ist mindestens ein therapeutisches Mittel bzw. Medikament 5 zugeordnet, das auf bzw. im Träger 2 fixiert ist, wie der schematischen ausschnittweisen Vergrößerung eines Oberflächenbereichs des Trägers 2 mit einer zugeordneten, teilweise weggeschnittenen Deckschicht 6 gemäß Fig. 4 zu entnehmen ist. Hinsichtlich des therapeutischen Mittels 5 wird insbesondere auf die obige Definition verwiesen.

Die Deckschicht 6 ist hier vorzugsweise auf der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht, beispielsweise durch elektrolytische Abscheidung und Oxidierung oder Plasmabeschichtung. Alternativ könnte die Deckschicht 6 jedoch auch durch eine Oberflächenschicht des Trägers 2, abhängig vom Material des Trägers 2 und der gewünschten Zusammensetzung und Ausbildung der Deckschicht 6, gebildet sein.

Die Deckschicht 6 weist auf ihrer dem Träger 2 abgewandten Oberfläche 8 eine Vielzahl von verteilten, zueinander beabstandeten Öffnungen 9 und sich

daran anschließenden Hohlräumen 10 auf. Das therapeutische Mittel 5, auf das später noch näher eingegangen wird, ist in den Hohlräumen 10 aufgenommen und ggf. chemisch fixiert, wie später noch anhand Fig. 5a näher erläutert.

5

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen röhrenförmig ausgebildet und jeweils endseitig geschlossen. Sie erstrecken sich ausgehend von der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 im wesentlichen senkrecht zum Träger 2 hin.

10 Insbesondere erstrecken sich die Hohlräume 10 weder bis zur Oberfläche 7 des Trägers 2 noch in den Träger 2 hinein, sondern enden jeweils blind in der Deckschicht 6 und sind durch eine Sperrschicht 11 der Deckschicht 6 von der Oberfläche 7 des Trägers 2 getrennt. Hierdurch wird eine zumindest
15 weitgehende Abdichtung der gesamten Oberfläche 7 des Trägers 2 gegenüber Körpergeweben und -flüssigkeiten erreicht. Wichtig ist dabei eine hohe chemische Stabilität der Deckschicht 6 im Körper.

Die Hohlräume 10 sind hier im wesentlichen kreiszylindrisch ausgebildet. Sie könnten jedoch auch einen polygonalen Querschnitt oder eine unregelmä-
20 ßige Querschnittsform aufweisen. Die Hohlräume 10 erstrecken sich hier im wesentlichen parallel zueinander und sind voneinander getrennt, ohne daß die Hohlräume 10 untereinander verbunden sind. Dies ist jedoch nicht unbedingt erforderlich; ggf. könnten in der Deckschicht 6 auch Verbindungen zwischen den Hohlräumen 10 untereinander bestehen.

25

Die Deckschicht 6 besteht vorzugsweise aus Aluminiumoxid, das insbesondere elektrolytisch auf der Oberfläche 7 des Trägers 2 abgeschieden bzw. gebildet wird. Bei der elektrolytischen Oxidierung kann der Durchmesser der Öffnungen 9 bzw. der Hohlräume 10 sehr einfach durch entsprechende Ein-
30 stellung der angelegten Spannung verändert werden. Hierbei ergibt sich etwa ein Durchmesser von 1,2 bis 1,4 nm pro 1 V anodischer Spannung.

35

Die Deckschicht 6 bzw. nicht oxidiertes Deckschichtmaterial, wie Aluminium, kann alternativ beispielsweise durch Plasmabeschichten auf die Oberfläche 7 des Trägers 2 aufgebracht und ggf. anschließend oxidiert werden. Dies ist

insbesondere dann vorteilhaft, wenn nur eine außenseitige Beschichtung gewünscht ist; eine zusätzliche innenseitige Beschichtung ist auf diese Weise jedoch auch möglich.

5 Die Herstellung der Deckschicht 6 ist jedoch nicht auf die voranstehenden Beispiele beschränkt, beispielsweise könnte auch eine Oxidierung einer entsprechenden Oberflächenschicht des Trägers 2 in Betracht kommen. Des weiteren ist das Material für die Deckschicht 6 nicht auf Aluminiumoxid be-
10 schränkt, sondern beispielsweise sind auch Magnesiumoxid und/oder Titanoxid einsetzbar. Darüber hinaus sind neben Oxiden insbesondere auch keramische Materialien zur Bildung der Deckschicht 6 einsetzbar, wesentlich sind die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Deckschicht 6 und vorzugsweise die Ausbildung der Hohlräume 10 zur Aufnahme des therapeu-
15 tischen Mittels 5.

Die schematische, vergrößerte Schnittdarstellung eines Hohlraums 10 gemäß Fig. 5a veranschaulicht die mögliche Fixierung des therapeutischen Mittels 5 in den Hohlräumen 10 der Deckschicht 6. Die Wandung 12 des Hohlraums 10 ist beispielsweise mit Reaktionspartnern, wie Komplexbildnern 13, die bei-
20 spielsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 bzw. an deren Wandungen 12 gebunden sind, versehen.

Anstelle der in Fig. 5a beispielhaften Komplexbildner 13 können die Wandungen 12 der Hohlräume 10 bei Bedarf auch mit anderen, eine gewünschte
25 Bindung des therapeutischen Mittels 5 hervorruhenden Bindungspartnern versehen sein. Alternativ ist vorzugsweise mindestens ein therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen, ohne daß es darin gebunden bzw. fixiert ist. Insbesondere in diesem Fall ggf. aber auch ansonsten ist vorzugsweise auf der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 eine Abdeckschicht 14
30 vorgesehen, die auch die Hohlräume 10 bzw. deren Öffnungen 9 überdeckt.

Die Abdeckschicht 14 dient insbesondere dazu, ein vorzeitiges Entweichen bzw. Freisetzen des therapeutischen Mittels 5 aus den Hohlräumen 10, also vor dem Implantieren des Implantats 1, zu verhindern. Jedoch kann die Ab-
35 deckschicht 14, insbesondere wenn es sich bei dem therapeutischen Mittel 5

um radioaktives Material handelt, auch einer Verhinderung eines unmittelbaren Kontakts von Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten mit dem therapeutischen Mittel 5 dienen. Da die Gesamtfläche der Öffnungen 9 vorzugsweise kleiner, insbesondere wesentlich kleiner, als die Kontaktfläche der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 mit der Abdeckschicht 14 ist, kann die Abdeckschicht 14 unabhängig von dem therapeutischen Mittel 5, je nach gewähltem Material für die Deckschicht 6 und die Abdeckschicht 14, sehr gut auf der Deckschicht 6 haften. Vorzugsweise bilden die Wandungen 12 der Hohlräume 10 eine im Verhältnis zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 wesentlich größere innere Oberfläche insbesondere bei gewünschter Fixierung des therapeutischen Mittels in den Hohlräumen 10.

Wesentlich ist, daß die Deckschicht 6 und die gegebenenfalls vorgesehene Abdeckschicht 14 so dimensioniert und ausgebildet sind, daß eine Segmentierung, beispielsweise bei der radialen Aufweitung des Sents, mit Sicherheit ausgeschlossen ist. Hierzu beträgt die Dicke der Deckschicht 6 vorzugsweise weniger als $1,5\text{ }\mu\text{m}$, vorzugsweise maximal 200 nm und insbesondere 30 nm bis 150 nm . Jedoch kann die Dicke der Deckschicht insbesondere zur Aufnahme größerer Volumen in den Hohlräumen 10 beispielsweise auch bis zu $150\text{ }\mu\text{m}$ betragen.

Fig. 5b zeigt in einer zu Fig. 5a korrespondierenden, ausschnittweisen Schnittdarstellung eine alternative Ausführungsform mit modifizierten Hohlräumen 10. Hier sind die Hohlräume 10 in einem Schnitt senkrecht zur Haupterstreckungsebene der Deckschicht 6 etwa flaschenförmig ausgebildet bzw. weisen jeweils einen verengten Abschnitt 15 im Bereich der Öffnung 9, einen sich auf der der Öffnung 9 entgegengesetzten Seite an den Abschnitt 15 anschließenden Übergangsabschnitt 16 mit zunehmenden Querschnitt und einen sich schließlich daran anschließenden Endabschnitt 17 mit dem größten Querschnitt bzw. Durchmesser auf. Bei diesem Ausführungsbeispiel begrenzt der im Querschnitt bzw. Durchmesser verringerte Abschnitt 15 die Abgaberate bzw. -geschwindigkeit, mit der das therapeutische Mittel 5 aus den Hohlräumen 10 im implantierten Zustand bei entfernter bzw. durchlässiger Abdeckschicht 14 abgegeben wird. Je nach Dimensionierung - bei elek-

trolytischer Anodisierung durch Variation der Spannung - der Hohlräume 10 kann somit eine gewünschte Abgaberate erreicht werden.

Bei Bedarf kann die Reihenfolge der in Fig. 5b beispielhaft dargestellten Abschnitte 15 bis 17 der Hohlräume 10 auch umgekehrt werden, so daß der den größten Durchmesser bzw. Querschnitt aufweisende Abschnitt 17 sich zur Oberfläche 8 hin öffnet, um eine zunächst sehr starke bzw. hohe Abgaberate und anschließend eine verringerte Abgaberate zu erreichen. In jedem Fall kann durch die Form bzw. Dimensionierung der Hohlräume 10 eine gewünschte zeitliche und ggf. auch räumliche Verteilung der Dosis an abgegebenem bzw. freigesetztem therapeutischen Mittel 5 festgelegt werden. Wesentlich ist dabei die definierte Ausbildung der Hohlräume 10.

In Fig. 5b ist beispielhaft angedeutet, daß ein einziges therapeutisches Mittel 5 von den Hohlräumen 10 aufgenommen ist. Bedarfsweise können auch verschiedene therapeutische Mittel 5, beispielsweise geschichtet, von den Hohlräumen 10 aufgenommen sein, um ein sukzessives Freisetzen der verschiedenen therapeutischen Mittel 5 zu erreichen. Alternativ oder zusätzlich können auch verschiedene therapeutischen Mittel 5 in beispielsweise unterschiedlich ausgebildeten und/oder mit unterschiedlichen Bindungspartnern versehenen Hohlräumen 10 der Deckschicht 6 aufgenommen sein, um eine gegebenenfalls gleichzeitige Abgabe verschiedener therapeutischer Mittel 5 in gewünschter Dosis erreichen zu können.

Fig. 5c zeigt in einer zu den Fig. 5a und 5b korrespondierenden Darstellung ein weiteres Ausführungsbeispiel des Implantats 1 mit nochmals modifizierten Hohlräumen 10 zur Erläuterung der unterschiedlichen Realisierungsmöglichkeiten. In diesem Fall weisen die Hohlräume 10 jeweils einen ersten, sich zur Oberfläche 8 der Deckschicht 6 hin öffnenden Abschnitt 18 und mehrere sich an den Abschnitt 18 an dem der Öffnung 9 entgegengesetzten Ende anschließende, in ihrem Durchmesser bzw. Querschnitt wesentlich gegenüber dem Abschnitt 18 reduzierte Abschnitte 19 auf. Die sich wurzel- bzw. fortsatzartig an die Abschnitte 18 der Hohlräume 10 anschließenden Abschnitte 19 bewirken aufgrund ihres verringerten Durchmessers bzw. Querschnitts eine beispielsweise gegenüber den Abschnitten 18 verlangsamte Abgabe

- bzw. Freisetzung eines aufgenommenen therapeutischen Mittels 5 im Vergleich zu der Abgabe bzw. Freisetzung von den Abschnitten 18. Gegebenenfalls können die Abschnitte 18 und die Abschnitte 19 der Hohlräume 10 auch mit unterschiedlichen therapeutischen Mitteln 5 versehen bzw. befüllt werden, wobei auch die Länge der Abschnitte 18 und 19, d. h. deren Erstreckung senkrecht zur Hauptebene bzw. Oberfläche 8 der Deckschicht 6, zueinander und insgesamt an ein gewünschtes Abgabeverhalten angepaßt werden können.
- 10 Um eine ausreichend hohe Dosis erreichen zu können, bedarf es einer bestimmten Menge des bzw. der therapeutischen Mittel(s) 5, das von den Hohlräumen 10 aufgenommen wird. Vorzugsweise sind etwa 10^8 bis 10^{11} Hohlräume pro cm^2 der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 vorgesehen.
- 15 Fig. 6 und 7 stellen elektronenmikroskopische Aufnahmen einer Oberfläche einer Aluminiumoxidschicht bei unterschiedlicher Vergrößerung dar. Es ist deutlich erkennbar, wie gleichmäßig verteilt und ausgebildet die hell erscheinenden, rohrförmigen Hohlräume in der Aluminiumoxidschicht sind.
- 20 Gemäß einem besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel ist radioaktives Material als therapeutisches Mittel 5 in den Hohlräumen 10 aufgenommen und insbesondere darin fixiert.
- 25 Die schematische, vergrößerte Schnittdarstellung eines Hohlraums 10 gemäß Fig. 5a veranschaulicht die Fixierung des radioaktiven Materials in den Hohlräumen 10 der Deckschicht 6. Die Wandung 12 des Hohlraums 10 ist mit Reaktionspartnern bzw. Komplexbildnern 13, vorzugsweise Thiolen oder Carboxylaten, die beispielsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 bzw. an deren Wandungen 12 gebunden sind, versehen, die beispielsweise über
- 30 Mercaptogruppen das radioaktive Material in den Hohlräumen 10 binden bzw. fixieren.
- 35 Beispielsweise enthält das radioaktive Material radioaktives Technetium und/oder Rhenium, wobei insbesondere Technetium(V)- und/oder Rhenium(V)-Verbindungen mit schwefelhaltigen Liganden gebildet werden, die eine ex-

5 trem hohe in vivo Stabilität aufweisen. Gemäß einem anderen Beispiel wird radioaktives Material in Form von ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{64}Cu , ^{67}Cu und/oder ^{105}Rh über (Poly-)Carboxylate in den Hohlräumen 10 fixiert, wobei die Carboxylate ihrerseits vorzugsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 gebunden sind.

10 Jedoch können auch andere Radionuklide, beispielsweise auch Anionen, wie Iod, als radioaktives Material in den Hohlräumen 10 fixiert und insbesondere mittels geeigneter Reaktionspartner, beispielsweise Edelmetallen, insbesondere Silber, chemisch gebunden werden. Beispielfhaft ist hier weiter die Bindung von insbesondere flüssig eingebrachtem, radioaktivem Material 5 in Form von ^{120}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I und /oder ^{211}At und dessen Bindung über Silber in den Hohlräumen 10 zu nennen, wobei das Silber seinerseits beispielsweise durch (Poly-)Carboxylate gebunden ist, die ihrerseits vorzugsweise durch Silanisierung in den Hohlräumen 10 gebunden sind.

20 Vorzugsweise enthält das radioaktive Material verschiedene Radionuklide in einem gewünschten Verhältnis, so daß eine in räumlicher und/oder zeitlicher Hinsicht optimale Dosis aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Radionuklide erreicht wird. Dies ist bei der vorschlagsgemäßen Einbringung des radioaktiven Materials in die Hohlräume 10 verhältnismäßig einfach möglich, da beispielsweise verschiedene Radioisotope und/oder verschiedene Radionuklide mit unterschiedlichem Halbwertszeiten, Energien und/oder Strahlungsarten (α , β^+ , β^- , γ) beispielsweise miteinander
25 vermischt oder vermengt in die Hohlräume 10 eingebracht und dort beispielsweise über entsprechend ausgewählte Komplexbildner 13 fixiert werden können.

30 Alternativ können verschiedene Radionuklide auch nacheinander, also beispielsweise schichtweise, in die Hohlräume 10 eingebracht und mittels entsprechender oder beispielsweise selektiver Komplexbildner 13 fixiert werden.

Alternativ oder zusätzlich ist es möglich, die Hohlräume 10 nicht vollständig mit radioaktivem Material zu füllen, sondern beispielsweise zusätzliches Füll-

material zur Stabilisierung und/oder einem Verschließen der Öffnungen 9 bei nur teilweiser Befüllung mit radioaktivem Material 5 zuzugeben.

5 Die außerdem mögliche unterschiedliche Füllung der Hohlräume 10 mit radioaktivem Material zur Modifizierung der Dosisverteilung wurde bereits erwähnt.

10 Insbesondere ist der Durchmesser der Hohlräume 10 und/oder der Öffnungen 9 so gewählt, daß die Blutbestandteile bzw. die üblicherweise im Blut 4 vorhandenen Moleküle, die verhältnismäßig groß sind, aufgrund ihrer Größe nicht durch die Öffnungen 9 in die Hohlräume 10 eindringen können. Dies kann durch einen Durchmesser der Öffnungen 9 von etwa 5 bis max. 100 nm sichergestellt werden.

15 Um eine ausreichend hohe Dosis erreichen zu können, bedarf es einer bestimmten Menge an radioaktivem Material, das von den Hohlräumen 10 aufgenommen wird. Vorzugsweise sind etwa 10^8 bis 10^{11} Hohlräume 10 pro cm^2 der Oberfläche 8 der Deckschicht 6 vorgesehen.

20 Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß die vorschlagsgemäße Anordnung des radioaktiven Materials in Hohlräumen 10 einer vorschlagsgemäßen Deckschicht 6 nicht auf Implantate beschränkt, sondern auch bei sonstigen Bauelementen bzw. radioaktiven Strahlern mit gewünschten radioaktiven Eigenschaften einsetzbar ist.

25

Patentansprüche:

1. Implantat (1) mit einem Träger (2), insbesondere aus Metall, der eine insbesondere in mit Körpergewebe und/oder -flüssigkeiten in Kontakt tre-
5 tendenden Bereichen angeordnete, zumindest abschnittsweise ausgebildete Deckschicht (6) zur Aufnahme mindestens eines therapeutischen Mittels (5) aufweist,
10 **dadurch gekennzeichnet,**
daß die Deckschicht (6) eine Vielzahl von Hohlräumen (10) mit separaten Öffnungen (9) zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) zur Aufnahme des mindestens einen therapeutischen Mittels (5) aufweist, wobei die
15 Öffnungen (9) und/oder die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen gleichförmig ausgebildet sind.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen aus Metalloxid und/oder keramischem Material, insbesondere zumindest im wesentlichen aus Aluminium-, Magnesium-, Tantal-, Eisen- und/ oder Titanoxid, besteht
20 und/oder daß die Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen nickelfrei ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der
25 Träger (2) mit einer elektrolytisch aufgebracht bzw. oxidierten Deckschicht (6) und/oder mit einer im Plasmabeschichtungsverfahren, insbesondere aus der Dampfphase, aufgetragenen Deckschicht (6) versehen ist und/oder daß die Deckschicht (6) durch eine insbesondere oxidierte
30 Oberflächenschicht des Trägers (2) gebildet ist.
4. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) nur auf außenseitigen oder sowohl auf außenseitigen als auch auf innenseitigen Oberflächenabschnitten des
35 Trägers (2) ausgebildet ist.

5. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) im wesentlichen gleichmäßig dick ausgebildet ist.
- 5 6. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke der Deckschicht (6) zumindest im wesentlichen höchstens 1,5 μm , vorzugsweise maximal 200 nm und insbesondere etwa 30 bis 150 nm, beträgt.
- 10 7. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) eine insbesondere für Körperflüssigkeiten undurchlässige, vorzugsweise die gesamte Oberfläche (7) des Trägers (2) bedeckende Sperrschicht (11) bildet.
- 15 8. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen gleichmäßig ausgebildet sind und/oder daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen länglich, insbesondere röhrenartig, ausgebildet und/oder jeweils zumindest einseitig verschlossen sind.
- 20 9. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) voneinander beabstandet bzw. getrennt ausgebildet sind und/oder daß die Hohlräume (10) zumindest im wesentlichen parallel zueinander und/oder zumindest im wesentlichen senkrecht zur Oberfläche (7, 8) der Deckschicht (6) und/oder des Trägers (2) verlaufen.
- 25 10. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) Hohlräume (10) mit unterschiedlichen Querschnitten und/oder Volumina und/oder Öffnungsflächen zur Oberfläche (8) der Deckschicht (6) aufweist und/oder daß die Hohlräume (10) jeweils Abschnitte mit unterschiedlichen bzw. zu- und/oder abnehmenden Querschnitten aufweisen und/oder verzweigt sind.
- 30

11. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) ausschließlich in der Deckschicht (6) ausgebildet sind.
- 5 12. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) und/oder deren Öffnungen (9) über zumindest einen Teil der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) verteilt angeordnet sind und/oder daß die Hohlräume (10) bzw. deren Öffnungen (9) mit einer Flächendichte von 10^8 bis $10^{11}/\text{cm}^2$ über die Oberfläche (8) 10 der Deckschicht (6) verteilt sind.
13. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Summe der Querschnittsflächen der Fläche der Öffnungen (9) höchstens 50% der Oberfläche (8) der Deckschicht (6) beträgt und/oder daß die Öffnungen (9) zumindest im wesentlichen die 15 gleiche Querschnittsfläche und/oder zumindest im wesentlichen den gleichen minimalen, mittleren und/oder maximalen Durchmesser aufweisen.
- 20 14. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume (10) und/oder deren Öffnungen (9) einen Querschnitt bzw. eine Öffnungsfläche mit einem größten oder mittleren Durchmesser von im Mittel maximal 100 nm, vorzugsweise maximal 50 nm und insbesondere etwa 25 nm oder weniger, aufweisen.
- 25 15. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) als Stent ausgebildet ist.
- 30 16. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantat (1) mindestens ein therapeutisches Mittel (5) umfaßt, das in den Hohlräumen (10) aufgenommen ist.
17. Implantat nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel (5) zumindest teilweise an Wandungen (12) der Hohl-

räume (10), insbesondere über Komplexbildner (13), chemisch gebunden ist.

- 5 18. Implantat nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das
mindestens eine therapeutische Mittel (5) derart in den Hohlräumen (10)
gebunden bzw. fixiert ist, daß dieses bei Überschreiten einer vorbe-
stimmten Temperatur und/oder durch körperspezifische Stoffe, Körper-
flüssigkeiten, Enzyme oder Aktivierungsstoffe oder durch Einwirkung
10 einer sonstigen Aktivierung, insbesondere Laser oder Ultraschall, vom
Implantat (1) im implantierten Zustand abgeben wird.
- 15 19. Implantat nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeich-
net, daß das Implantat (1) mindestens zwei in den Hohlräumen (10) der-
art aufgenommene therapeutische Mittel (5) aufweist, daß die Mittel (5)
nacheinander und/oder mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und/oder
in unterschiedlicher Menge im implantierten Zustand abgebar sind.
- 20 20. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Implantat (1) als therapeutisches Mittel (5) radioakti-
ves Material umfaßt, das eine insbesondere vorbestimmte Menge minde-
stens eines Radionukleids enthält und das in den Hohlräumen (10) auf-
genommen und insbesondere darin fixiert ist.
- 25 21. Implantat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das radio-
aktive Material an Wandungen (12) der Hohlräume (10), insbesondere
über Komplexbildner (13), wie Thiole, chemisch gebunden ist.
- 30 22. Implantat nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß das
radioaktive Material radioaktives Rhenium und/oder Technetium ent-
hält, das insbesondere über Schwefelgruppen in den Hohlräumen (10)
fixiert ist.
23. Implantat nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeich-
net, daß das radioaktive Material verschiedene Radionuklide, insbeson-

dere mit unterschiedlichen Halbwertszeiten, Strahlungsarten und/oder Energien, in vorbestimmten Mengen und Verhältnissen umfaßt.

- 5 24. Implantat nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht (6) bzw. die Öffnungen (9) der Hohlräume (10) durch eine Abdeckschicht (14), vorzugsweise aus Gold, zumindest temporär überdeckt bzw. verschlossen sind.
- 10 25. Verfahren zur Herstellung eines nach einem der voranstehenden Ansprüche ausgebildeten Implantats,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß zur Bildung der Deckschicht eine Oberflächenschicht des Trägers
15 oder eine auf den Träger aufgebrachte Beschichtung anodisch oxidiert wird.
- 20 26. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß die zu oxidierende Oberflächenschicht bzw. Beschichtung zumindest im wesentlichen aus Aluminium, Magnesium, Tantal, Eisen und/oder Titan besteht.
- 25 27. Verfahren nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß die elektrische Spannung zum Oxidieren so gewählt wird, daß Hohlräume gewünschten Durchmessers in der Deckschicht gebildet werden.
- 30 28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Spannung während des Oxidierens so variiert wird, daß die Anzahl und/oder der Durchmesser der Hohlräume in Abhängigkeit vom Abstand zur Oberfläche der der Deckschicht variieren.
- 35 29. Verfahren zur Herstellung eines insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 24 ausgebildeten Implantats, wobei das Implantat einen Träger mit einer Vielzahl von nach außen offenen Hohlräumen und mindestens ein therapeutisches Mittels zur Aufnahme in den Hohlräumen aufweist,
 dadurch gekennzeichnet,

5 daß das Implantat zur Evakuierung der Hohlräume unter Unterdruck
gesetzt und anschließend das therapeutische Mittel und/oder ein das
therapeutische Mittel in den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel
den Hohlräumen, insbesondere durch Eintauchen des Implantats in das
therapeutische Mittel bzw. das Bindungsmittel, zugeführt und der
Druck wieder normalisiert wird und/oder

10 daß das therapeutische Mittel und/oder ein das therapeutische Mittel in
den Hohlräumen bindendes Bindungsmittel mittels Ultraschall, insbe-
sondere bei in das therapeutische Mittel bzw. in das Bindungsmittel
eingetauchtem Implantat, in die Hohlräume eingebracht wird.

15 30. Verfahren zur Herstellung eines insbesondere nach einem der Ansprü-
che 1 bis 24 ausgebildeten Implantats, vorzugsweise eines Stents, wobei
das Implantat einen Träger, insbesondere aus Metall, und ein dem Träger
zugeordnetes, therapeutisches Mittel aufweist,

dadurch gekennzeichnet,

20 daß der Träger mit einer Deckschicht mit einer Vielzahl von zueinander
beabstandeten, zumindest im wesentlichen gleichförmigen Öffnungen
zur Oberfläche der Deckschicht aufweisenden Hohlräumen versehen
wird und

25 daß das therapeutische Mittel in die Hohlräume eingebracht wird.

30 31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Deck-
schicht durch Oxidieren einer Oberflächenschicht des Trägers gebildet
wird und/oder eine Oxidschicht, vorzugsweise ausgewählt aus der
Gruppe Aluminiumoxid, Magnesiumoxid und Titanoxid, als Deck-
schicht, insbesondere elektrolytisch oder mittels Plasmabeschichten, auf
dem Träger abgeschieden bzw. gebildet wird.

35 32. Verfahren nach Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß die
Hohlräume bzw. deren Wandungen mit Komplexbildnern bzw. das the-
rapeutische Mittel chemisch bindenden Reaktionspartnern beschichtet
bzw. versehen werden.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Mittel in die Hohlräume mittels Unterdruck eingebracht wird.
- 5 34. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß radioaktives Material als therapeutisches Mittel in den Hohlräumen durch Komplexbildung und/oder durch chemische Bindung fixiert wird.
- 10 35. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume bzw. die Deckschicht mit einer Abdeckschicht, beispielsweise aus Gold, überdeckt werden bzw. wird.

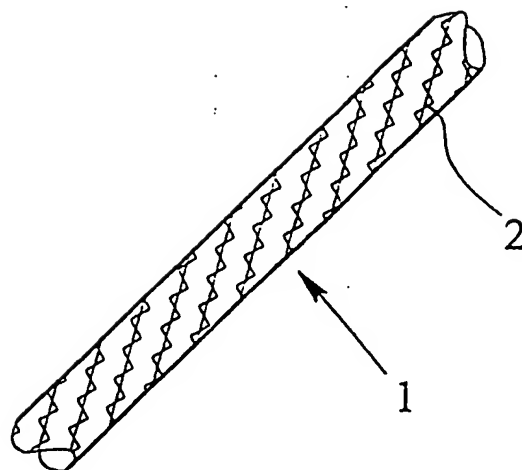


Fig. 1

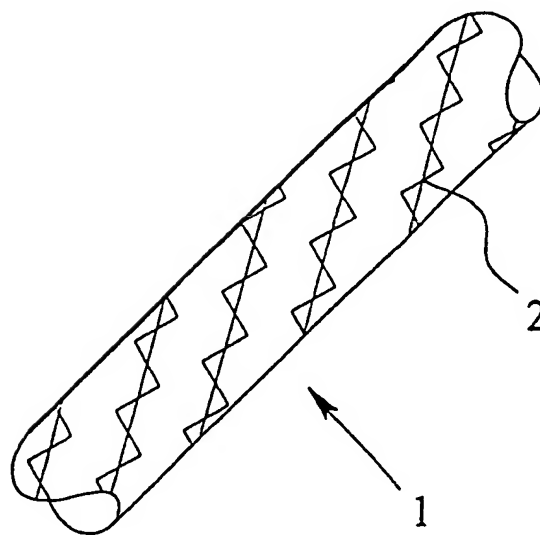


Fig. 2

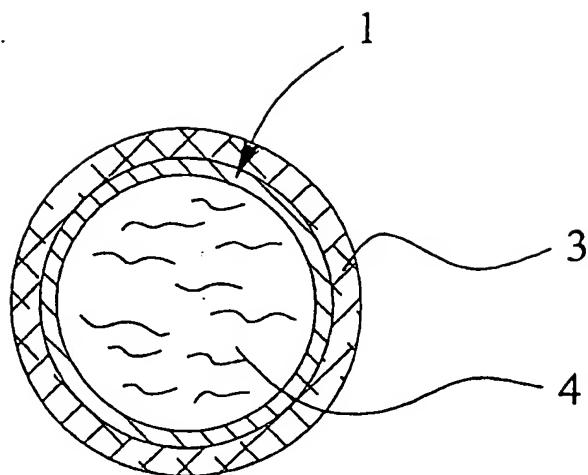


Fig. 3

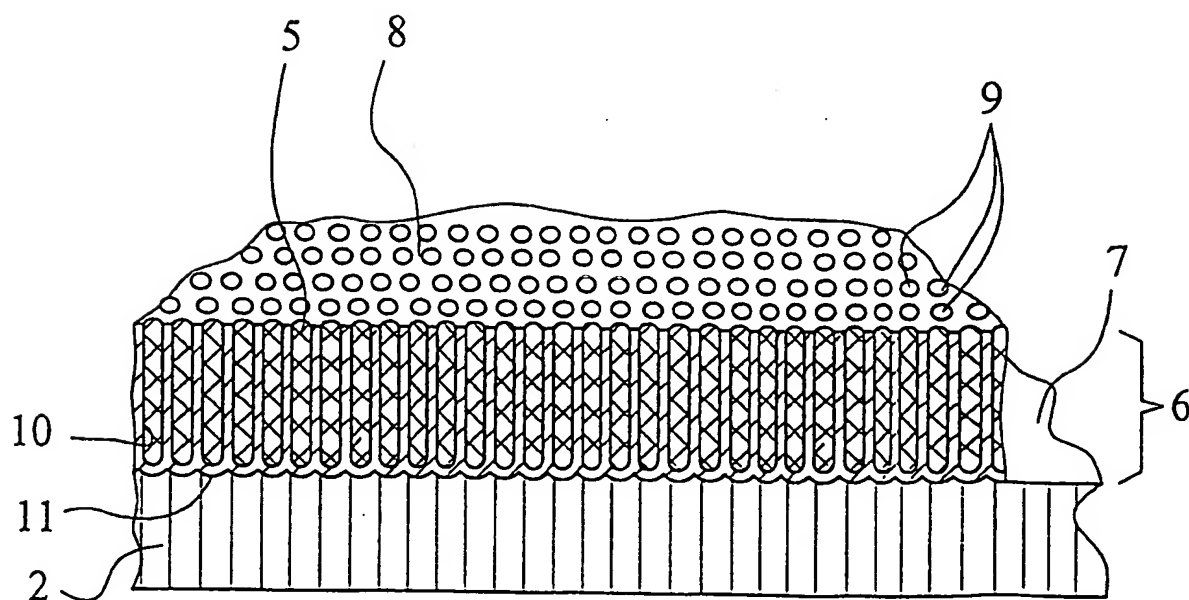


Fig. 4

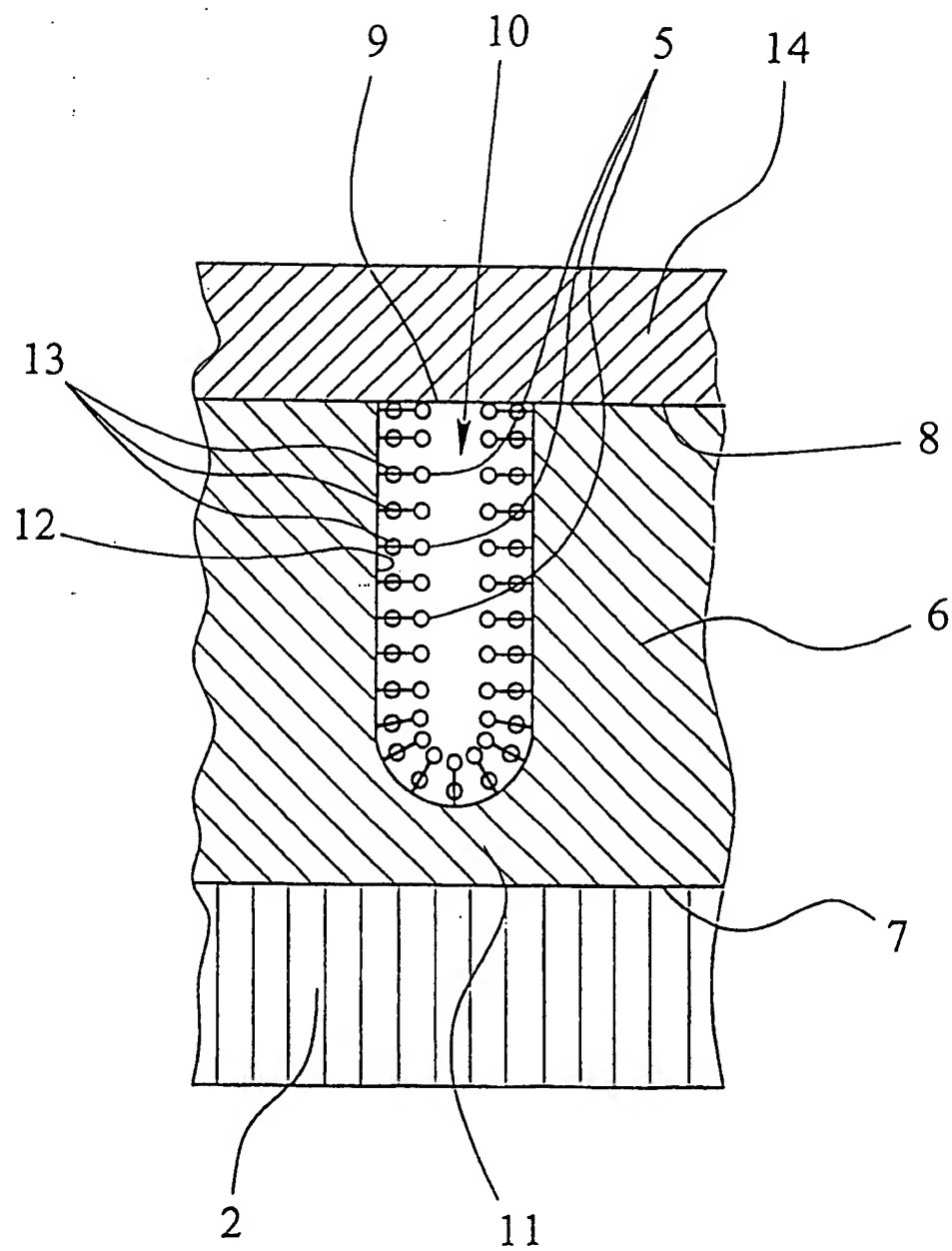


Fig. 5a

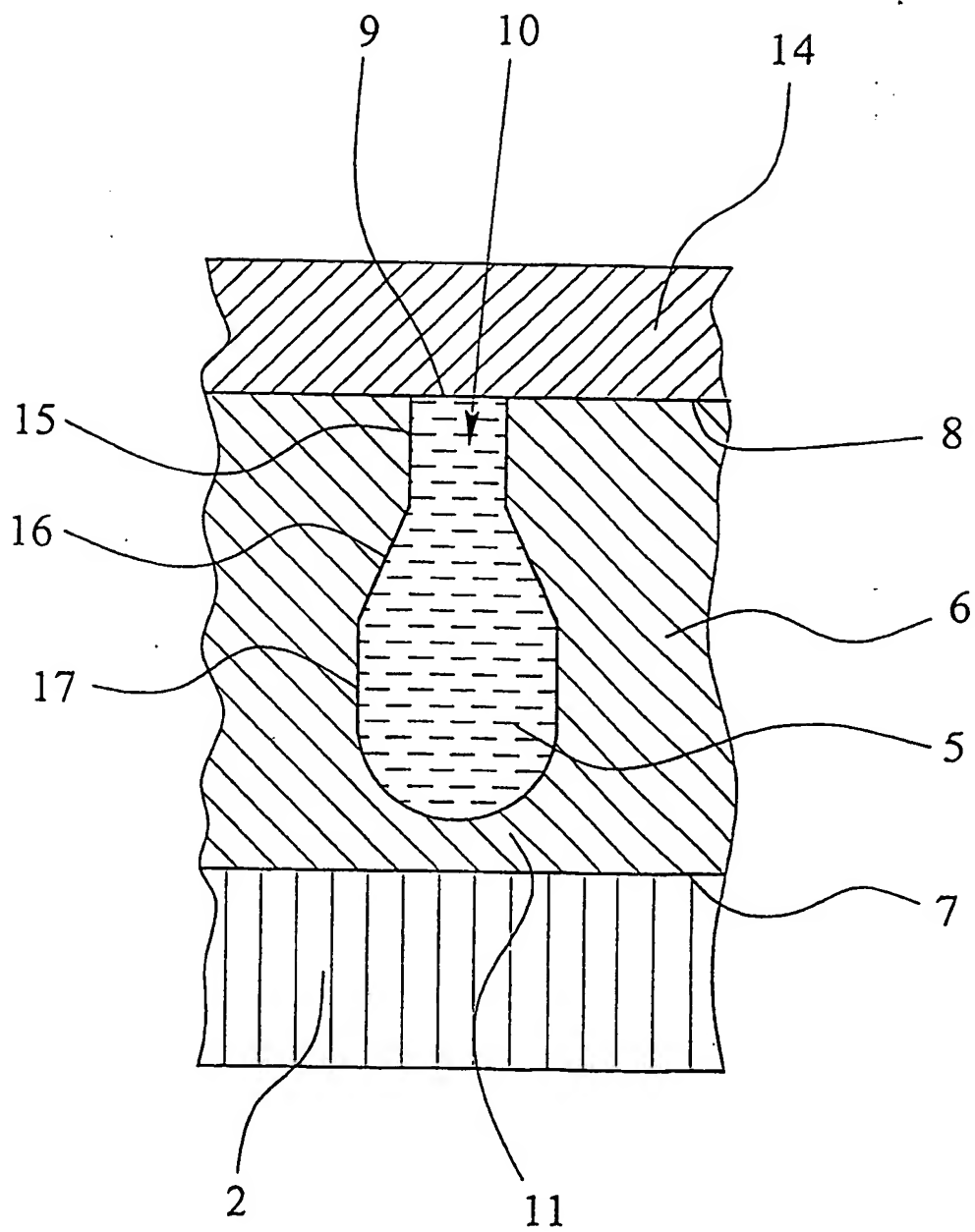


Fig. 5b

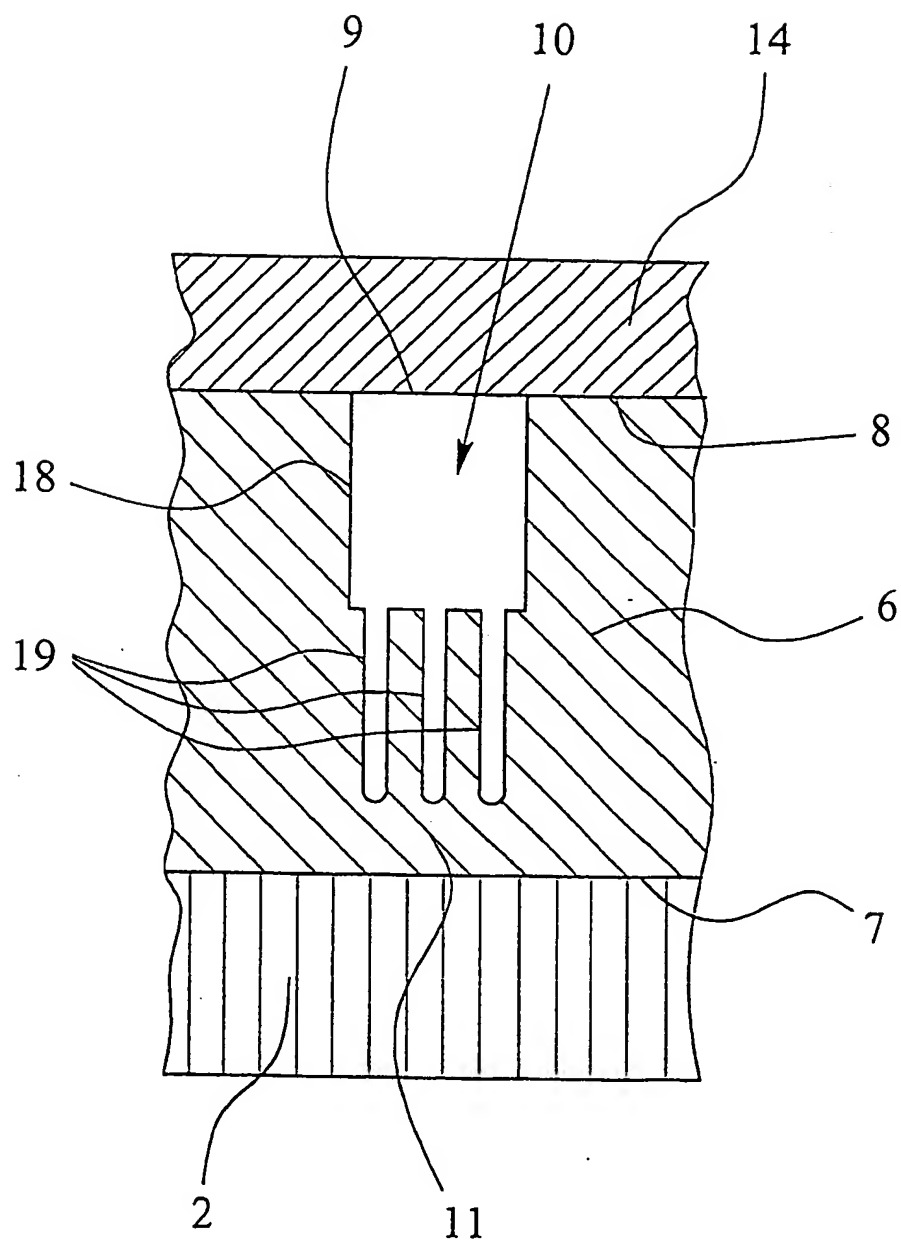


Fig. 5c

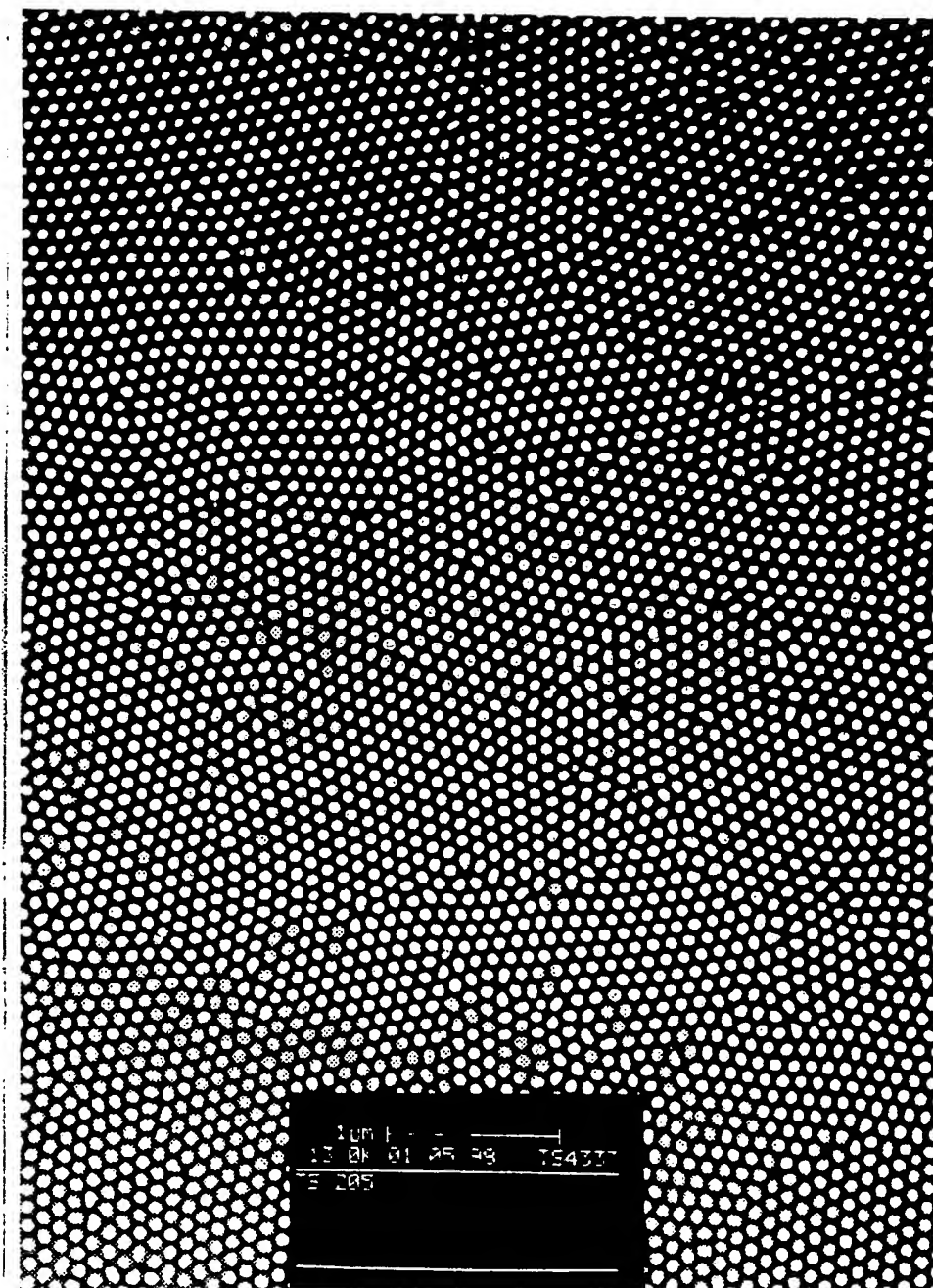


Fig. 6

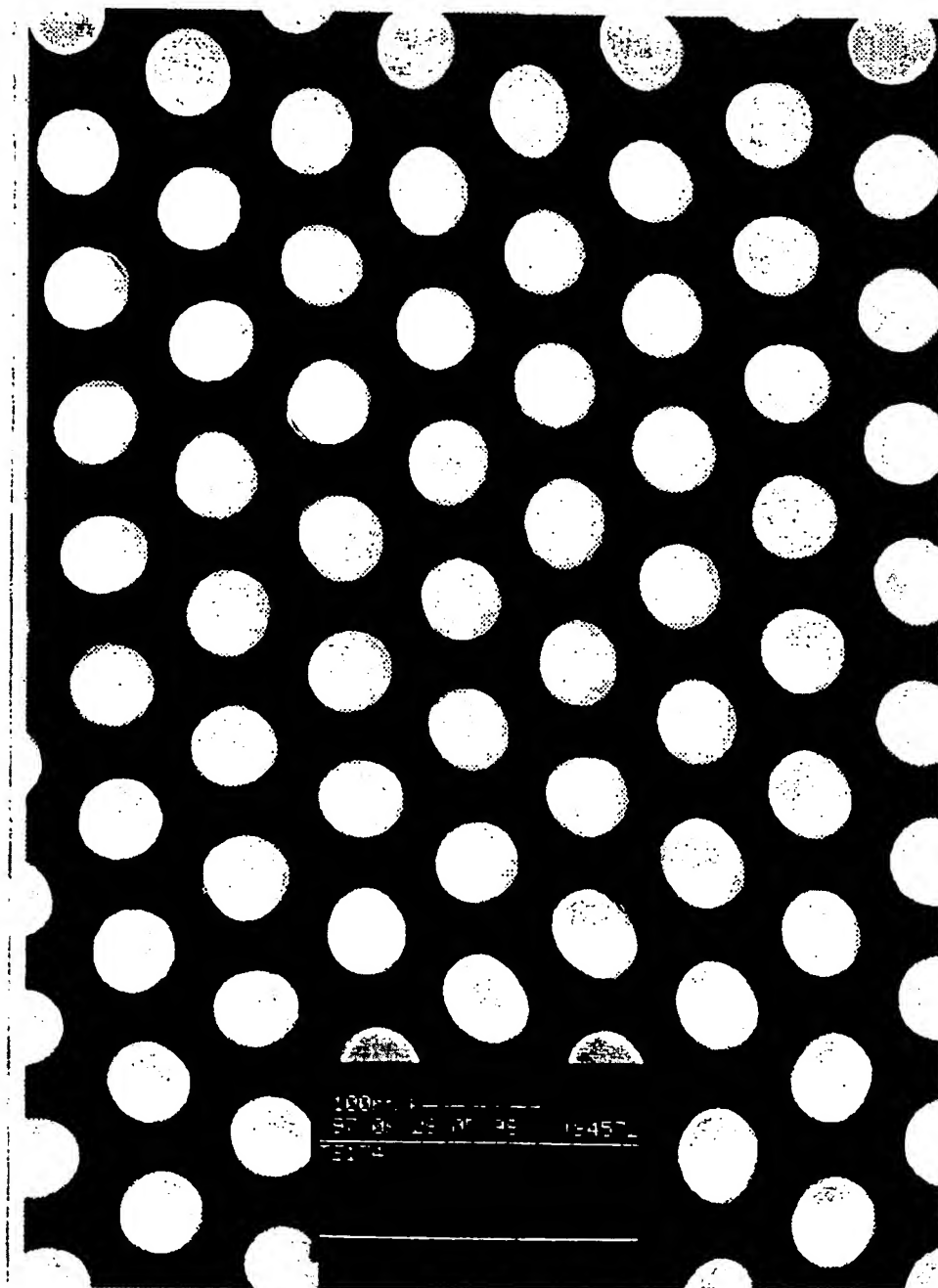


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.

PCT/EP 99/08346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L31/14 A61L31/16 A61L31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61N C25D A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUNN D S ET AL: "Anodized layers on titanium and titanium alloy orthopedic materials for antimicrobial activity applications" MATER MANUF PROCESS; MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES 1992, vol. 7, no. 1, 1992, pages 123-137, XP000884191 abstract	1-14, 16-20, 23, 25-28, 30-32, 34
X	US 5 769 883 A (PALME II DONALD F ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) column 3, line 47-51 column 11, line 19-41 figure 8	1, 2, 4, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2000

Date of mailing of the international search report

09/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/EP 99/08346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 235 031 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 15 October 1998 (1998-10-15) cited in the application page 7, line 8-13 page 7, line 23 -page 8, line 2 page 11, line 9-17 ----	1,2,4,7, 8,10,11, 15,16
P,X	WO 98 48851 A. (DINKELBORG LUDGER ;MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5 November 1998 (1998-11-05) claims ----	1,25,30
A	DE 195 37 872 A (ALT ECKHARD PROF DR) 17 April 1997 (1997-04-17) column 2, line 15-53 ----	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 12, 29 October 1999 (1999-10-29) & JP 11 181596 A (NAGOYA ALUMITE KK), 6 July 1999 (1999-07-06) abstract ----	1,25,30
A	SCHULTZE J W ET AL: "Regular nanostructured systems formed electrochemically: deposition of electroactive polybithiophene into porous silicon" ELECTROCHIMICA ACTA,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, BARKING, vol. 40, no. 10, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 1369-1383, XP004019809 ISSN: 0013-4686 page 2 -page 3 -----	1,25,30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/EP 99/08346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5769883 A	23-06-1998	US 5500013 A US 5968092 A WO 9306792 A US 5551954 A US 5464450 A	19-03-1996 19-10-1996 15-04-1993 03-09-1996 07-11-1995
CA 2235031 A	15-10-1998	US 5843172 A EP 0875218 A JP 10295823 A	01-12-1998 04-11-1998 10-11-1998
WO 9848851 A	05-11-1998	DE 19724223 C DE 19724229 C DE 19724230 C AU 7910098 A EP 0979108 A NO 995310 A	24-12-1998 01-04-1999 26-11-1998 24-11-1998 16-02-2000 29-10-1998
DE 19537872 A	17-04-1997	NONE	
JP 11181596 A	06-07-1999	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08346

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L31/14 A61L31/16 A61L31/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61N C25D A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DUNN D S ET AL: "Anodized layers on titanium and titanium alloy orthopedic materials for antimicrobial activity applications" MATER MANUF PROCESS; MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES 1992, Bd. 7, Nr. 1, 1992, Seiten 123-137, XP000884191 Zusammenfassung	1-14, 16-20, 23, 25-28, 30-32, 34
X	US 5 769 883 A (PALME II DONALD F ET AL) 23. Juni 1998 (1998-06-23) Spalte 3, Zeile 47-51 Spalte 11, Zeile 19-41 Abbildung 8	1, 2, 4, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 20

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muñoz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08346

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CA 2 235 031 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 8-13 Seite 7, Zeile 23 -Seite 8, Zeile 2 Seite 11, Zeile 9-17 ----	1,2,4,7, 8,10,11, 15,16
P,X	WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ;MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5. November 1998 (1998-11-05) Ansprüche ----	1,25,30
A	DE 195 37 872 A (ALT ECKHARD PROF DR) 17. April 1997 (1997-04-17) Spalte 2, Zeile 15-53 ----	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 12, 29. Oktober 1999 (1999-10-29) & JP 11 181596 A (NAGOYA ALUMITE KK), 6. Juli 1999 (1999-07-06) Zusammenfassung ----	1,25,30
A	SCHULTZE J W ET AL: "Regular nanostructured systems formed electrochemically: deposition of electroactive polybithiophene into porous silicon" ELECTROCHIMICA ACTA,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, BARKING, Bd. 40, Nr. 10, 1. Juli 1995 (1995-07-01), Seiten 1369-1383, XP004019809 ISSN: 0013-4686 Seite 2 -Seite 3 -----	1,25,30

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08346

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5769883 A	23-06-1998	US 5500013 A	19-03-1996
		US 5968092 A	19-10-1996
		WO 9306792 A	15-04-1993
		US 5551954 A	03-09-1996
		US 5464450 A	07-11-1995
CA 2235031 A	15-10-1998	US 5843172 A	01-12-1998
		EP 0875218 A	04-11-1998
		JP 10295823 A	10-11-1998
WO 9848851 A	05-11-1998	DE 19724223 C	24-12-1998
		DE 19724229 C	01-04-1999
		DE 19724230 C	26-11-1998
		AU 7910098 A	24-11-1998
		EP 0979108 A	16-02-2000
		NO 995310 A	29-10-1998
DE 19537872 A	17-04-1997	KEINE	
JP 11181596 A	06-07-1999	KEINE	

TRANSLATION FROM GERMAN

**World Organization for Intellectual Property
International Office**

**International application published pursuant to the Treaty on International Patent
Cooperation (PCT)**

(51) International Patent Classification⁷:

A61L 31/14, 31/16, 31/02

(11) International Publication Number: **WO 00/25841**

(43) International Publication Date: May 11, 2000

(21) International File Number: PCT/EP99/08346

(22) International Filing Date: November 2, 1999

(30) Priority Data:

198 50 352.0 November 2, 1998 GE

198 55 421.4 December 1, 1998 GE

199 07 006.7 February 18, 1999 GE

199 10 188.4 March 9, 1999 GE

(71) (72) Applicant and Inventor: BRANDAU, Wolfgang [GE/GE]; Platanenweg 7, D-48161 Muenster (GE); FISCHER, Alfons [GE/GE]; Fischlaker Hoefe 56, D-45239 Essen (GE); SAWITOWSKI, Thomas [GE/GE]; Isenbergstrasse 43, D-45130 Essen (GE); SCHMID, Guenter [GE/GE]; Klippe 39, D-42555 Velbert (GE)

(74) Attorneys: GESTHUYSEN, Hans, Dieter, etc. PO Box 10 13 54, D-45013 Essen (GE)

(81) Treaty states: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published

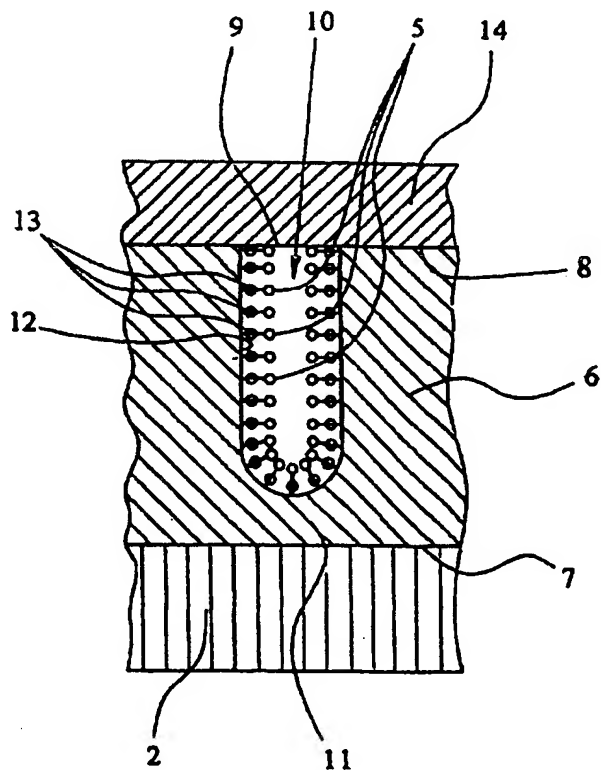
With international search report.

Before expiration of the deadline allowed for amendments of the claims; publication is repeated if amendments are submitted.

(54) Title: **Implant with cavities which contain therapeutic agents**

(57) Abstract

The invention relates to an implant and a method for the production of an implant. The implant has a covering layer that is preferably made of aluminium oxide and provided with uniform cavities and separate openings on the surface side of the covering layer in order to receive a therapeutic agent which can be released according to requirements when the implant is in place.



ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia-Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	Former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Ivory Coast	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

This invention relates to an implant as claimed in the preamble of claim 1 and a process for producing an implant as claimed in the preamble of claim 25, 29, and 30.

Here the term "implant" is defined first of all in a narrower sense as a component which can be inserted at least temporarily into the body of an animal or individual, and which can perform for example therapeutic functions, support and/or joint functions, such as temporary implants, for example so-called "seeds", or stents for tumor treatment or therapy, tracheal stents and the like. But in a broader sense however they are also defined as components or the like which can be brought especially temporarily into contact with the body from the outside.

Implants in the form of stents are used for example to support widened vessels. These tubular inserts are inserted after widening of narrowed vessels and then radially widened so that the stents support the vessel walls on the inside.

The stents grow into the vessel walls within roughly one to three months. To prevent excess growth of the vessel walls to the inside, which can lead to a restenosis, therefore a re-narrowing, local radioactive irradiation of the vessel walls has proven effective. The following possibilities are available for this purpose.

First, a balloon catheter filled with radioactive liquid is used. Since the balloon catheter in the expanded state at least partially closes the vessel, contact with the vessel wall and thus the use of the balloon catheter are very greatly limited in time. To achieve an effective dose locally, therefore very large amounts of radioactivity must be used; this leads to problems in radiation protection. Moreover, the risk to the patient is very high with a mechanical failure of the balloon.

Second, an enclosed radiation source can be inserted via a catheter. Here, too, due to the limited residence time of the catheter in the vessel large amounts of activity must be used which dictate high costs for radiation protection. In addition there is the problem of centering of the radiation sources.

Third, radioactive stents can be used. In this way the aforementioned problems and risks are prevented and the desired or the effective dose can be achieved with small amounts of radioactivity over a prolonged exposure time.

In the latter case, therefore for a radioactive execution of a stent, ion implantation is already known. Here radioactive phosphorus (^{32}P) is implanted into existing stent surfaces by means of an ion beam. Furthermore, firing protons at nickel-titanium stents in a cyclotron or the like to activate the titanium contained in ordinary nickel-titanium alloys to radioactive vanadium (^{48}V) is also known.

Both ion implantation and also proton activation are characterized by high technical cost, i.e. the stents can essentially only be manufactured in "individual fabrication". Moreover both methods have long been limited to a few production sites and a few radionuclides.

Another process for producing radioactive stents calls for radioactive rhenium to be deposited electrochemically on the stent surfaces and then covered with a gold layer as the protective layer. Here, as in all multilayer superstructures there is the danger of segmentation in the vessel interior, i.e. detachment, which is very high in stents due to deformation in the radial widening. Even if only the protective layer detaches or possibly has not been completely consumed there is the danger that then radioactive rhenium which is exposed over a large area is partially dissolved in the blood and can be transported to other body sites with unwanted consequences.

Moreover, it can be a good idea to have the medications act as locally as possible, in order for example to prevent rejection of the implant or for example for local tumor treatment.

CA - A - 2,235,031 which corresponds to EP - A - 0 875 218 and which is the starting point of this invention discloses a stent which in one embodiment has a nonporous carrier with a porous outer layer. The porous outer layer is formed from sintered metal particles. A medication or therapeutic agent is held in the pores of the porous outer layer and can be released again, when the porous outer layer is covered by a for example soluble or permeable cover layer, in the

implanted state of the stent. Optionally a radioactive material can also be used as the medication.

In the known stent, it is a disadvantage that the sintered metal particles of the porous outer layer form very nonuniform, undefined pores. In the case of a medication to be released accordingly only a comparatively undefined delivery behavior is achieved.

When a radioactive material is held in the pores of the outer layer, there is the danger that as a result of irregular pores with undefined openings the radioactive material escapes unintentionally and in an uncontrolled manner. The optional coating of the outer layer does not offer sufficient protection in this respect.

The strength and the mechanical loading capacity of the outer layer which is formed from sintered-together metal particles are not very good, especially when the stent deforms. In particular there is the danger that at least individual metal particles detach from the outer layer. Moreover there is the danger of segmentation of the outer layer, especially when the stent is widened radially. In this respect there is the danger that for example the circulation of the blood will transport parts of the outer layer to other locations within the body with undesirable consequences. This risk is especially high when using radioactive material which is supposed to remain fixed in the porous outer layer as a medication or therapeutic agent.

Moreover, in metallic implants especially nickel is suspected of at least promoting excess cell growth, especially in the area around an inserted implant. Other metals which can likewise be dissolved by bodily fluids, such as blood, from metal surfaces, even if only to a small degree, are moreover increasingly made responsible for undesirable consequences or at least unforeseen reactions in the body. In this respect the large area of the metal particles of the porous outer layer of the known stent which can come into contact with bodily fluids or body tissues growing into the porous outer layer is especially disadvantageous. Application of for example ceramic outer layers or coatings on the metal surfaces of implants is however already known, for example from DE - A - 43 11 772, DE - A - 40 40 850, DE - A - 32 41 589 or EP - A - 0 520 721.

The object of this invention is to make available an implant and a process for producing an implant so that an implant which is made especially as a stent can be produced relatively easily, and especially the aforementioned disadvantages of the prior art can be avoided or at least minimized and a therapeutic agent can be held by the implant and if desired can be locally re-released in the implanted state, and especially so that the implant, especially a stent, enables secure fixing of radionuclides on or in the surface.

The aforementioned object is achieved by an implant as claimed in claim 1 or a process as claimed in claim 25, 29, or 30. Advantageous developments are the subject matter of the dependent claims.

In particular, the outer layer has a plurality of defined cavities with separate openings to the surface of the outer layer for holding at least one therapeutic agent. The term "cavities" is defined here also as defined faults in the crystal structures or the like which are suitable for holding a therapeutic agent.

By forming defined cavities which are especially separate from one another in the outer layer, in contrast to the prior art very precise amounts of a therapeutic agent can be placed in the cavities, can be fixed in the cavities if necessary and if so desired can be released again in the implanted state under defined conditions, as with the desired release rate.

The concept of "therapeutic agent" in this patent application means medications in the widest sense, optionally also radioactive material or other therapeutic substances. In particular, all the therapeutic agents or receptor agonists, receptor antagonists, enzyme inhibitors, neurotransmitters, cytostatic agents, antibiotics, hormones, vitamins, metabolic substrates, antimetabolites, diuretics, and the like which are named in EP - A - 0 875 218 and which are called medications there are possible as the therapeutic agent.

Moreover an implant as claimed in the invention is provided with a carrier and an outer layer, the outer layer consisting preferably at least essentially of metal oxide and/or ceramic material. In particular, the outer layer consists essentially of aluminum oxide, magnesium oxide,

tantalum oxide, iron oxide and/or titanium oxide. One such outer layer can be produced relatively easily, for example by electrolytic deposition and oxidation, and forms a very dense coating of the carrier which is highly chemically and mechanically stable. This coating can at least largely prevent (ionic) dissolution of nickel or other metals from the carrier. Thus, excess cell growth induced by the dissolved metals in the vicinity or in contact area of the implant can be at least minimized.

Simple formation of the cavities in the outer layer is achieved preferably by anodic oxidation of the surface layer, parts of the carrier or a coating which has been deposited thereon.

Thus, uniform cavities of defined dimensions can be easily formed. Very simple production of cavities with high-quality uniformity is preferably enabled by an aluminum oxide layer being electrolytically formed on the surface of the carrier as an outer layer. Defined cavities can be formed depending on the applied voltage in this artificial oxidation of aluminum (anodizing). In addition to aluminum oxide, especially all so-called valve metal oxides, for example titanium oxide and tungsten oxide are suitable for this purpose. In addition, magnesium oxide is also possible.

By varying the electrical voltage during anodizing, the diameter of the cavities and the surface density of the cavities, i.e. the number of cavities per area, can be varied. The length of the cavities depends on the length of anodizing. Consequently, the shape of the cavities can be controlled in wide ranges so that a shape of the cavities which is optimized for example with respect to the desired release behavior (release rate, release amount) can be easily accomplished. For example, the cavities are made at least essentially tubular and extend from the surface of the outer layer essentially perpendicularly into its interior, and the cross section of the cavities and/or their opening can be reduced in diameter or in area, in sections, in order to obtain the desired properties.

Depending on the application and need, also several therapeutic agents which are released again for example in succession and/or with a different release rate in the implanted state can be held by the cavities. Thus, for example, therapeutic agents of different molecular size can be

held in cavities of the outer layer of the implant which are suitably dimensioned differently. If necessary, it is also possible to make the cavities or their openings small towards the surface of the outer layer relative to components, especially proteins, which are ordinarily found in the bodily fluids, like in the blood, with the consequence that dissolution or leaching of the therapeutic agents located in the cavities which occurs otherwise by the macromolecular blood components or the like does not take place, since they cannot penetrate into the cavities.

Integration of the cavities into the outer layer of the carrier enables a comparatively thin structure with the correspondingly low tendency toward segmentation, therefore a structure with favorable mechanical properties.

The formation of the cavities at certain points with a comparatively small superficial extension relative to the superficial extension of the outer layer results in the advantage that the mechanical properties of the outer layer depend essentially only on the material of the outer layer and not on the therapeutic agent or the like in the cavities. Accordingly, on the one hand the use of an outer layer which has been optimized with respect to the mechanical stress which is large in stents and on the other the use of therapeutic agents which are optimally suited with respect to treatment are enabled.

Basically the cavities can be connected among one another. Preferably the cavities are however made separately from one another with respect to the low structural height or thickness of the outer layer.

In particular, when the cavities are made separate it is possible to place a therapeutic agent or several therapeutic agents in the cavities in varied concentration or amount or with different release behavior in order to achieve for example the desired dose distribution which is nonuniform in time and/or space with for example a dose which is increased on the ends of the stent.

The therapeutic agent and/or complexing agents or bonding partners are placed in the cavities preferably by the cavities of the outer layer being evacuated and then the therapeutic

agent or the complexing agents or bonding partners being added which is or are then absorbed by the cavities or more or less sucked into them. If necessary, this is repeated for example for cavities in certain surface areas, especially the end areas of the implants, in order to achieve a local increase in the amount of absorbed therapeutic agent.

Alternatively or in addition, filling of the cavities with the therapeutic agent or the bonding partners by means of ultrasound, which allows escape of the air or other gases present in the cavities when the implant is immersed into the agent to be added, can be achieved or supported.

Another aspect of the invention is to fix or bind the therapeutic agent or the therapeutic agents in the cavities as required, for example ionically via hydrogen bridges, via complexing agents, by van de Waals forces, or the like in order to achieve the desired delivery or release of the therapeutic agent or agents. Likewise bonds are possible which are chemically or enzymatically split or broken in biological systems and thus cause release. The desired properties of the cavities can be achieved relatively easily simply by chemical modification of the walls of the cavities, especially by suitable bonding partners being chemically fixed on the wall surfaces for the respective therapeutic agent.

Finally, it should be pointed out that the implant as claimed in the invention can also be provided with cavities in the outer layer which are open to the outside, and the size of the cavities can be selected such that cells or parts of cells can grow from the body tissue adjoining the implant into the cavities and thus for example reliable anchoring of the implant in the body can be achieved.

In addition, there is the possibility of covering the outer layer or the openings of the cavities with a cover layer as a protective layer. This cover layer can be made very thin since it is used essentially only to achieve the desired surface properties or coverage of the material of the outer layer. The cover layer, depending on the application, can be made for example such that it dissolves in the body, for example as a result of the body temperature, artificial heating, chemical or enzymatic effects of liquids or bodily substances or is released from the surface of

the outer layer or that it is permeable to the therapeutic agent held in the cavities. In particular the cover layer can be made like the coating of porous material which is disclosed in EP - A - 0 875 218.

In the especially intended application of radioactive material as a therapeutic agent, one important aspect of this invention is that the radioactive material is located not over a large area, but only at individual points, or in the outer layer of the carrier. The outer layer can be formed basically by a surface layer, therefore the top part, of the carrier or especially by a layer or coating applied to the surface of the carrier. Thus, it is possible to make the cavities or their openings small towards the surface of the outer layer relative to components, especially proteins, which are ordinarily found in the blood, with the consequence that the dissolution or removal of the radioactive material which occurs otherwise for large area exposure of radioactive material by the macromolecular blood components does not take place, since they cannot penetrate into the cavities.

Another advantage of the cavities is the formation of a very large inner surface by cavity transformations. This inner surface represents a much larger surface than the outer surface of the outer layer and accordingly allows an especially stronger bonding of more radioactive material than conventional multilayer superstructures.

Another advantage of the positioning of radioactive material in the cavities is the necessarily different concentration of radioactive material in order to achieve the desired nonuniform three-dimensional dose distribution for example with the dose increased on the end of a stent by the cavities being "filled" in many surface areas with different amounts of radioactive material.

Preferably the cavities are made at least essentially tubular and extend from the surface of the outer layer essentially perpendicular into the interior of the outer layer, the cross section of the cavities and/or their opening preferably being made so small that at least most of the proteins which are ordinarily present in the blood due to their molecular size cannot penetrate into the cavities, especially when they are only partially filled. Accordingly the radioactive material

located in the cavities cannot be carried away by the blood.

The use of an oxide layer, especially of aluminum oxide, as the outer layer leads to the additional advantage that the oxide layer in the liquid is subject to a type of swelling; this leads to closing or to a further reduction of the area of the openings of the cavities in the outer layer, by which the penetration of the relatively large proteins in the blood is further hindered or rendered more difficult. This swelling must of course be considered when the openings are not to be closed for example in the intentional release of some other therapeutic agent.

The radioactive material and/or complexing agents can be introduced into the cavities preferably by evacuating the cavities and then adding the radioactive material or the complexing agent which are then absorbed by the cavities or more or less sucked into them. As necessary, this is repeated for example for cavities in certain surface areas, especially the end areas of the implant in order to achieve a local increase of radioactivity.

A further independent aspect of this invention is that the radioactive material, therefore an especially predetermined amount of a radionuclide or various radionuclides, is fixed preferably in the cavities via complexing agents such as amines, phosphines, carboxylates and/or thiols. In particular, thiols are intended as complexing agents and for example technetium and rhenium as the radioactive material, since technetium (V) compounds and rhenium (V) compounds with sulfur-containing ligands form metal complexes which have extremely high in vivo stability. Radioactive copper as another example is conversely better bonded via carboxylates. Using complexing agents therefore especially radioactive cations (metals) can be very strongly bound chemically, especially in the cavities or pores of the outer layer. The complexing agents themselves are preferably fixed or formed on the walls of the cavities, especially by silanization, so that the complex is fixed especially on the surface or in the outer layer of the carrier.

Alternatively, there can also be bonding of radioactive anions (nonmetals), for example iodine, by complexing with the corresponding complexing agents or with the corresponding bonding partners, for example metals fixed in the cavities, such as precious metals, especially silver.

Another independent, important aspect of this invention is that different radionuclides with correspondingly different half lives and emission energies, such as ^{186}Re ($T_{1/2} = 90 \text{ h}$, $E_{\text{betamax}} = 1.071 \text{ MeV}$) and ^{188}Re ($T_{1/2} = 16.7 \text{ h}$, $E_{\text{betamax}} = 2.116 \text{ MeV}$) are used as a mixture together in predetermined amounts and ratios. Thus, a dose distribution which is optimum for the respective application can be achieved both in terms of space and time. Fixing of different radionuclides is enabled by preparing the cavities for holding the radionuclides, since the mechanical properties of the radionuclides or the compounds formed with the radionuclides in the cavities, due to the comparatively small extension of the cavities, play at best a small role in the mechanical properties of the outer layer so that radionuclides or radionuclide compounds which cannot be used otherwise for large-area coatings can also be received into the cavities and fixed therein.

In addition, it is possible to cover the outer layer or the openings of the cavities with a cover layer, for example of gold, as a protective layer. This cover layer can be made very thin, since it is used essentially only to achieve the desired surface properties or coverage of the material of the outer layer, in contrast to the prior art prevention of contact of the blood with radioactive material being of minor importance, since the radioactive material is chemically fixed in the cavities and therefore it already protected by the cavities anyway. Furthermore, much better adhesion of the cover layer to the outer layer as a result of the freedom in material choice can be achieved since the mechanical and chemical properties of the outer layer are not greatly influenced by the radioactive material used.

This invention is detailed below using the drawings of preferred embodiments.

Figure 1 shows a schematic of an implant as claimed in the invention which is made as a stent in the unwidened state;

Figure 2 shows a schematic of the stent as shown in Figure 1 in the radially widened state;

Figure 3 shows a schematic cross section of the radially widened stent which has been inserted into the vessel as shown in Figure 2;

Figure 4 shows an enlargement of an extract of the carrier with an assigned outer layer with several cavities of the implant;

Figure 5a, b, c show enlargements of extract of the cavities of the outer layer as shown in Figure 4 and an assigned cover layer; and

Figures 6, 7 show electron microscope photographs of an aluminum oxide layer with cavities in different enlargements.

An implant 1 as claimed in the invention is shown schematically in Figures 1 to 3. The implant 1 in this embodiment has the shape of a stent, therefore an essentially tubular insert for vessels, as shown in Figures 1 and 2.

The implant 1 or the stent has a preferably metallic or metal-coated carrier 2. The carrier 2 is made deformable here so that the stent can be radially widened. Figure 1 shows the stent in the unwidened state, Figure 2 the stent in the radially widened state.

Figure 3 shows the stent in the radially widened state in a vessel 3, the stent or the implant 1 with its outside adjoining the inside of the vessel wall and thus supporting the for example dilated vessel 3 inside. The vessel 3 represents therefore the body tissue which is in contact with the carrier 2. Furthermore, the carrier 2 or the implant 1 is in contact with bodily fluids like blood 4, which flow for example through the vessel 3 and the stent.

At least one therapeutic agent or medication 5 is assigned to the carrier 2 and is fixed on or in the carrier 2, as can be taken from the schematic enlargement of an extract of the surface area of the carrier 2 with an assigned, partially cut-away outer layer 6 as shown as Figure 4. With respect to the therapeutic agent 5 reference is made especially to the aforementioned definition.

The outer layer 6 is applied here preferably to the entire surface 7 of the carrier 2, for example by electrolytic deposition and oxidation or plasma coating. But alternatively, the outer layer 6 could also be formed by the surface layer of the carrier 2, depending on the material of the carrier 2 and the desired composition and execution of the outer layer 6.

The outer layer 6 on its surface 8 facing away from the carrier 2 has a plurality of distributed openings 9 spaced apart from one another and adjacent cavities 10. The therapeutic agent 5 which will be detailed later is held in the cavities 10 and optionally is chemically fixed, as is detailed later using Figure 5a.

The cavities 10 are here made essentially tubular and are each closed on the end side. They extend proceeding from the surface 8 of the outer layer 6 essentially perpendicular to the carrier 2.

In particular, the cavities 10 extend neither as far as the surface 7 of the carrier 2 nor into the carrier 2, but each end blindly in the outer layer 6 and are separated by a blocking layer 11 of the outer layer 6 from the surface 7 of the carrier 2. In this way, at least extensive sealing of the entire surface 7 of the carrier 2 is achieved relative to body tissues and fluids. High chemical stability of the outer layer 6 in the body is important here.

The cavities 10 are made essentially circularly cylindrical here. They could however also have a polygonal cross section or an irregular cross sectional shape. The cavities 10 extend here essentially parallel to one another and are separate from one another without the cavities 10 being connected among one another. This is however not absolutely necessary; optionally there could also be connections between the cavities 10 in the outer layer 6.

The outer layer 6 consists preferably of aluminum oxide which is formed or deposited especially electrolytically on the surface 7 of the carrier 2. In electrolytic oxidation the diameter of the openings 9 or the cavities 10 can be changed very easily by the corresponding adjustment of the applied voltage. Here the diameter is roughly from 1.2 to 1.4 nm per 1 V anodic voltage.

The outer layer 6 or the unoxidized outer layer material, such as aluminum, can alternatively be applied for example by plasma coating to the surface of the carrier 2 and optionally can then be oxidized. This is especially advantageous when only one outside coating is desired; an additional inside coating is however also possible in this way.

But production of the outer layer 6 is not limited to the aforementioned examples, for example oxidation of a corresponding surface layer of the carrier could be possible. Furthermore, the material for the outer layer 6 is not limited to aluminum oxide, but for example magnesium oxide and/or titanium oxide can also be used. In addition, besides oxides especially also ceramic materials for forming the outer layer 6 can be used; the mechanical properties of the resulting outer layer 6 and preferably the formation of cavities 10 to hold the therapeutic agents 5 are important.

The schematic, enlarged cross section of the cavity 10 as shown in Figure 5a illustrates the possible fixing of the therapeutic agent 5 in the cavities 10 of the outer layer 6. The wall 12 of the cavity 10 is provided for example with reaction partners, such as complexing agents 13, which are bound for example by silanization in the cavities 10 or to their walls 12.

Instead of the complexing agents 13 which are exemplary in Figure 5a, the walls 12 of the cavities 10 if necessary can also be provided with other bonding partners which cause the desired bonding of the therapeutic agent. Alternatively, preferably at least one therapeutic agent 5 is held by the cavities 10 without its being bound or fixed therein. In particular, in this case optionally there is also otherwise preferably on the surface 8 of the outer layer 6 a cover layer 14 which also covers the cavities 10 or their openings 9.

The cover layer 14 is used especially to prevent premature escape or release of the therapeutic agent 5 from the cavities 10, therefore before implantation of the implant 1. But the cover layer 14, especially when the therapeutic agent 5 is radioactive material, can also be used to prevent direct contact of the body tissue and/or fluids with the therapeutic agent 5. Since the entire area of the openings 9 is preferably less, especially much less, than the contact area of the

surface 8 of the outer layer 6 with the cover layer 14, the cover layer 14, regardless of the therapeutic agent 5, depending on the chosen material for the outer layer 6 and the cover layer 14 can adhere very well to the outer layer 6. Preferably the walls 12 of the cavities 10 form an inner surface which is much larger relative to the surface of the outer layer 6, especially with the desired fixing of the therapeutic agent in the cavities 10.

It is important that the outer layer 6 and the optionally provided cover layer 14 are made and dimensioned such that segmentation is reliably precluded, for example when the stent is radially widened. To do this, the thickness of the outer layer 6 is preferably less than 1.5 microns, preferably a maximum 200 nm, and especially 30 nm to 150 nm. But the thickness of the outer layer can also be for example up to 150 microns, especially for holding larger volumes in the cavities 10.

Figure 5b shows in a clipped sectional representation which corresponds to Figure 5a an alternative embodiment with modified cavities 10. Here the cavities 10 are made roughly bottle-shaped in a section perpendicular to the plane of primary extension of the outer layer 6 or each have a constricted section 15 in the area of the opening 9, a transition section 16 with an increasing cross section, which transition section adjoins the section 15 on the side opposite the opening 9, and an end section 17 with the largest cross section or diameter which finally adjoins it. In this embodiment the section 15 with the reduced cross section or diameter limits the release rate with which the therapeutic agent 5 is released from the cavities 10 in the implanted state with the cover layer 14 removed or permeable. Depending on the dimensioning - in electrolytic anodizing by variation of the voltage - of the cavities 10, the desired release rate can thus be achieved.

If necessary, the sequence of sections 15 to 17 of the cavities 10 shown by way of example in Figure 5b can also be reversed so that the section 17 which has the largest diameter or cross section opens towards the surface 8 in order to achieve a release rate which is at first very strong or high and then a reduced release rate. In any case, the desired time and optionally also three-dimensional distribution of the dose of released or delivered therapeutic agent 5 can be fixed by the shape or dimensioning of the cavities 10. The defined execution of the cavities 10 is

important here.

Figure 5b shows by way of example that a single therapeutic agent 5 is held by the cavities 10. If necessary, also different therapeutic agents 5, for example coated, can be held by the cavities 10 in order to achieve successive release of the various therapeutic agents 5. Alternatively or in addition, different therapeutic agents 5 can also be accommodated in for example differently formed cavities 10 of the outer layer 6 or those provided with different bonding partners in order to be able to achieve an optionally simultaneous release of different therapeutic agents 5 in the desired dose.

Figure 5c shows in a representation which corresponds to Figures 5a and 5b another embodiment of the implant 1 with cavities 10 modified once again for explanation of the different possible implementations. In this case the cavities 10 each have a first section 18 which opens towards the surface 8 of the outer layer 6 and several sections 19 which are greatly reduced compared to section 18 in their diameter or cross section and which adjoin the section 18 on the end opposite the opening 9. The sections 19 which adjoin the sections 18 of the cavities 10 in the manner of a root or projection, due to their reduced diameter or cross section, cause delivery or release of the accommodated therapeutic agent 5 which has been slowed down for example relative to sections 18, compared to the delivery or release from sections 18. Optionally, sections 18 and sections 19 of the cavities 10 can also be provided or filled with different therapeutic agents 5, and the length of the sections 18 and 19, i.e. their extension perpendicular to the main plane or surface 8 of the outer layer 6, can be matched to one another and overall to the desired release behavior.

In order to be able to achieve a high enough dose, a certain amount of the therapeutic agent or agents (5) which is held by the cavities 10 is necessary. Preferably there are roughly 10^8 to 10^{11} cavities per cm^2 of the surface 8 of the outer layer 6.

Figures 6 and 7 represent electron microscope photographs of the surface of an aluminum oxide layer at different magnification. It is clearly recognizable how uniformly distributed and made the brightly appearing, tubular cavities in the aluminum oxide layer are.

According to one especially preferred embodiment, radioactive material is held as a therapeutic agent 5 in the cavities 10 and especially fixed therein.

The schematic enlarged cross section of a cavity 10 as shown in Figure 5a illustrates the fixing of the radioactive material in the cavities 10 of the outer layer 6. The wall 12 of the cavity 10 is provided with reaction partners or complexing agents 13, preferably thiols or carboxylates, which are bound for example by silanization in the cavities 10 or on their walls 12 and which fix for example the radioactive material in the cavities 10 via mercapto groups.

For example, the radioactive material contains radioactive technetium and/or rhenium, especially technetium (V) compounds and/or rhenium (V) compounds with sulfur-containing ligands being formed which have extremely high in vivo stability. According to another example, radioactive material in the form of ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{64}Cu , ^{67}Cu and/or ^{105}Rh is fixed via (poly)carboxylates in the cavities 10, the carboxylates for their part being bound preferably by silanization in the cavities 10.

But also other radionuclides, for example also anions, such as iodine, can be fixed as radioactive material in the cavities 10 and especially can be chemically bound by means of suitable reaction partners, for example, precious metals, especially silver. For example, here the bonding of radioactive material 5 which is added especially in liquid form in the form of ^{120}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , and/or ^{211}At and its bonding via silver in the cavities 10 should be mentioned, the silver for its part being bound for example by (poly)carboxylates which for their part are bound preferably by silanization in the cavities 10.

Preferably the radioactive material contains different radionuclides in the desired ratio so that a dose which is optimum in terms of space and/or time is achieved based on the different properties of the different radionuclides. This is possible comparatively easily in the placement of the radioactive material in the cavities 10 as claimed in the invention, since for example different radioisotopes and/or different radionuclides with different half lives, energies and/or types of radiation (alpha, beta+, beta-, gamma) for example mixed with one another are placed in the cavities 10 and can be fixed there for example via the correspondingly chosen complexing

agents 13.

Alternatively, various radionuclides can also be placed in the cavities 10 in succession, therefore for example in layers, and can be fixed by the corresponding or for example selective complexing agents 13.

Alternatively or additionally, it is possible to not completely fill the cavities 10 with radioactive material, but for example to add additional filler material for stabilization and/or closing of the openings 9 with only partial filling with radioactive material 5.

The moreover possible different filling of the cavities 10 with radioactive material for modification of the dose distribution has already been mentioned.

In particular, the diameter of the cavities 10 and/or the openings 9 is chosen such that the blood components and the molecules which are conventionally present in the blood 4 and which are relatively large cannot penetrate through the openings 9 into the cavities 10 due to their size. This can be ensured by a diameter of the openings 9 from roughly 5 to a maximum 100 nm.

In order to be able to achieve a high enough dose, a certain amount of radioactive material which is held by the cavities 10 is necessary. Preferably there are roughly 10^8 to 10^{11} cavities per cm^2 of the surface 8 of the outer layer 6.

Finally, it should be pointed out that the placement of radioactive material as claimed in the invention in the cavities 10 of an outer layer 6 is not limited to implants, but also can be used for other components or radioactive emitters with the desired radioactive properties.

Claims

1. Implant (1) with a carrier (2), especially of metal, which has an outer layer (6) for holding at least one therapeutic agent (5), a layer which is made at least in sections, and which is located especially in areas which are in contact with body tissue and/or bodily fluids, characterized in that the outer layer (6) has a plurality of cavities (10) with separate openings (9) to the surface (8) of the outer layer (6) for holding at least one therapeutic agent (5), the openings (9) and/or the cavities (10) being made at least essentially uniform.
2. Implant as claimed in claim 1, wherein the outer layer (6) consists at least essentially of metal oxide and/or ceramic material, especially at least essentially of aluminum oxide, magnesium oxide, tantalum oxide, iron oxide and/or titanium oxide and/or wherein the outer layer (6) is at least essentially free of nickel.
3. Implant as claimed in claim 1 or 2, wherein the carrier (2) is formed with an electrolytically applied or oxidized outer layer (6) and/or with an outer layer (6) which has been applied in a plasma coating process, especially from the vapor phase, and/or wherein the outer layer (6) is formed by an especially oxidized surface layer of the carrier (2).
4. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the outer layer (6) is formed only on outside or both on outside and also on inside surface sections of the carrier (2).
5. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the outer layer (6) is made with an essentially uniform thickness.
6. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the thickness of the outer layer (6) is at least essentially at most 1.5 microns, preferably a maximum 200 nm, and especially roughly 30 nm to 150 nm.

7. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the outer layer (6) forms a blocking layer (11) which preferably covers the entire surface (7) of the carrier (2) and which is impermeable especially to bodily fluids.

8. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the cavities (10) are made at least essentially uniform and/or wherein the cavities (10) are made at least essentially elongated, especially tubular, and/or are each closed on at least one side.

9. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the cavities (10) are spaced apart from one another or are made separate from one another and/or wherein the cavities (10) run at least essentially parallel to one another and/or at least essentially perpendicular to the surface (7, 8) of the outer layer (6) and/or of the carrier (2).

10. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the outer layer (6) has cavities (10) with different cross sections and/or volumes and/or opening areas to the surface (8) of the outer layer (6) and/or wherein the cavities (10) each have sections with different cross sections and cross sections which increase and/or decrease and/or the cavities are branched.

11. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the cavities (10) are made exclusively in the outer layer (6).

12. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the cavities (10) and/or their openings (9) are arranged distributed over at least part of the surface (8) of the outer layer (6) and/or wherein the cavities (10) or their openings (9) with an area density of 10^8 to $10^{11}/\text{cm}^2$ are distributed over the surface (8) of the outer layer (6).

13. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the sum of the cross sectional areas of the area of the openings (9) is at most 50% of the surface (8) of the outer layer (6) and/or wherein the openings (9) has at least essentially the same cross sectional area and/or at least essentially the same minimum, average and/or maximum diameter.

14. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the cavities (10) and/or their openings (9) have a cross section or an opening area with the largest or average diameter of on average a maximum 100 nm, preferably a maximum 50 nm, and especially roughly 25 nm or less.
15. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) is made as a stent.
16. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) comprises at least one therapeutic agent (5) which is held in the cavities (10).
17. Implant as claimed in claim 16, wherein the therapeutic agent (5) is chemically bound at least partially on the walls (12) of the cavities (10), especially via complexing agents (13).
18. Implant as claimed in claim 16 or 17, wherein at least one therapeutic agent (5) is bound or fixed in the cavities (10) such that when a predetermined temperature is exceeded and/or due to body-specific substances, bodily fluids, enzymes or activation substances or by the action of some other activation, especially lasers or ultrasound, the therapeutic agent is released by the implant (1) in the implanted state.
19. Implant as claimed in claim 16 to 18, wherein the implant (1) has at least two therapeutic agents (5) which are held in the cavities (10) such that the agents (5) can be released in succession and/or at a different rate and/or in a different amount in the implanted state.
20. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the implant (1) as the therapeutic agent (5) comprises radioactive material which contains especially a predetermined amount of at least one radionuclide and which is held in the cavities (10) and is especially fixed therein.
21. Implant as claimed in claim 20, wherein the radioactive material is chemically bound to the walls (12) of the cavities (10), especially via complexing agents (13), such a thiols.

22. Implant as claimed in claim 20 or 21, wherein the radioactive material contains radioactive rhenium and/or technetium which is fixed especially via sulfur groups in the cavities (10).

23. Implant as claimed in one of claims 20 to 22, wherein the radioactive material comprises various radionuclides, especially with different half-lives, types of radiation and/or energies, in predetermined amounts and ratios.

24. Implant as claimed in one of the preceding claims, wherein the outer layer (6) or the openings (9) of the cavities (10) are closed or at least temporarily covered by a cover layer (14), preferably made of gold.

25. Process for producing an implant which has been made as claimed in one of the preceding claims,
wherein
to form the outer layer the surface layer of the carrier or a coating which has been applied to the carrier is anodically oxidized.

26. Process as claimed in claim 25, wherein the surface layer or coating to be oxidized consists at least essentially of aluminum, magnesium, tantalum, iron and/or titanium.

27. Process as claimed in claim 25 or 26, wherein the electrical voltage for oxidation is chosen such that cavities of the desired diameter are formed in the outer layer.

28. Process as claimed in claim 27, wherein the voltage during oxidation is chosen such that the number and/or diameter of the cavities vary, depending on the distance to the surface of the outer layer.

29. Process for producing an implant which is made especially as claimed in one of claims 1 to 24, the implant having a carrier with a plurality of cavities which are open to the outside and at least one therapeutic agent for accommodation in the cavities,
wherein

the implant is set to a negative pressure to evacuate the cavities and then the therapeutic agent and/or a binder which binds the therapeutic agent in the cavities is supplied to the cavities, especially by immersing the implant into the therapeutic agent or the binder and the pressure is re-normalized and/or

wherein the therapeutic agent and/or the binder which binds the therapeutic agent in the cavities is introduced into the cavities by means of ultrasound, especially for an implant which has been immersed into the therapeutic agent or into the binder.

30. Process for producing an implant which has been made especially as claimed in one of claims 1 to 24, preferably a stent, the implant having a carrier, especially of metal, and a therapeutic agent which is assigned to the carrier,

wherein

the carrier is provided with an outer layer with a plurality of cavities which are spaced apart and which have at least essentially uniform openings to the surface of the outer layer, and wherein the therapeutic agent is introduced into the cavities.

31. Process as claimed in claim 30, wherein the outer layer is formed by oxidation of the surface layer of the carrier and/or an oxide layer, preferably chosen from the group aluminum oxide, magnesium oxide, and titanium oxide, is deposited or formed on the carrier as the outer layer, especially electrolytically or by means of plasma coating.

32. Process as claimed in claim 30 or 31, wherein the cavities or the walls are coated or provided with complexing agents or reaction partners which chemically bond the therapeutic agents.

33. Process as claimed in one of claims 30 to 32, wherein the therapeutic agent is introduced into the cavities by means of negative pressure.

34. Process as claimed in one of claims 30 to 33, wherein the radioactive material is fixed as the therapeutic agent in the cavities by complexing and/or by chemical bonding.

35. Process as claimed in one of claims 30 to 34, wherein the cavities and/or the cover layer is or are covered with a cover layer, for example, made of gold.

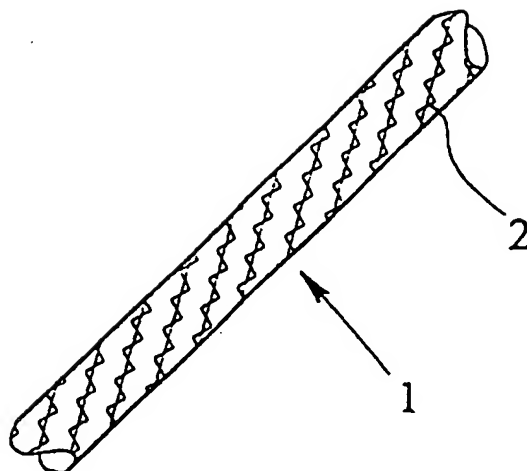


Fig. 1

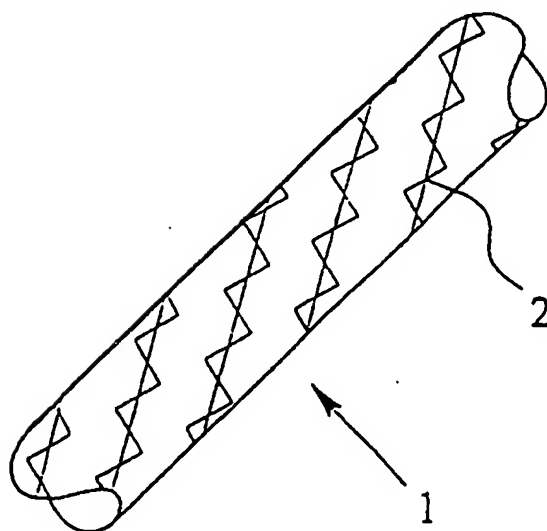


Fig. 2

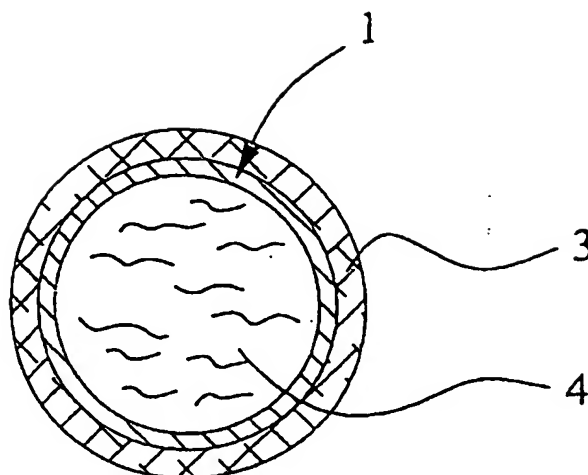


Fig. 3

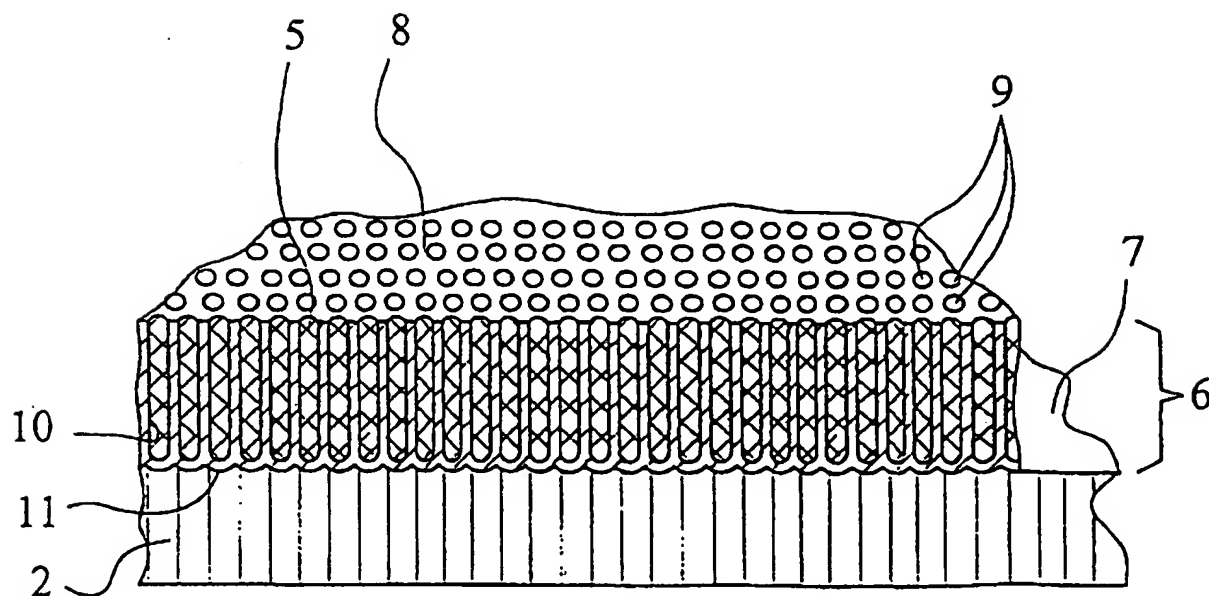


Fig. 4

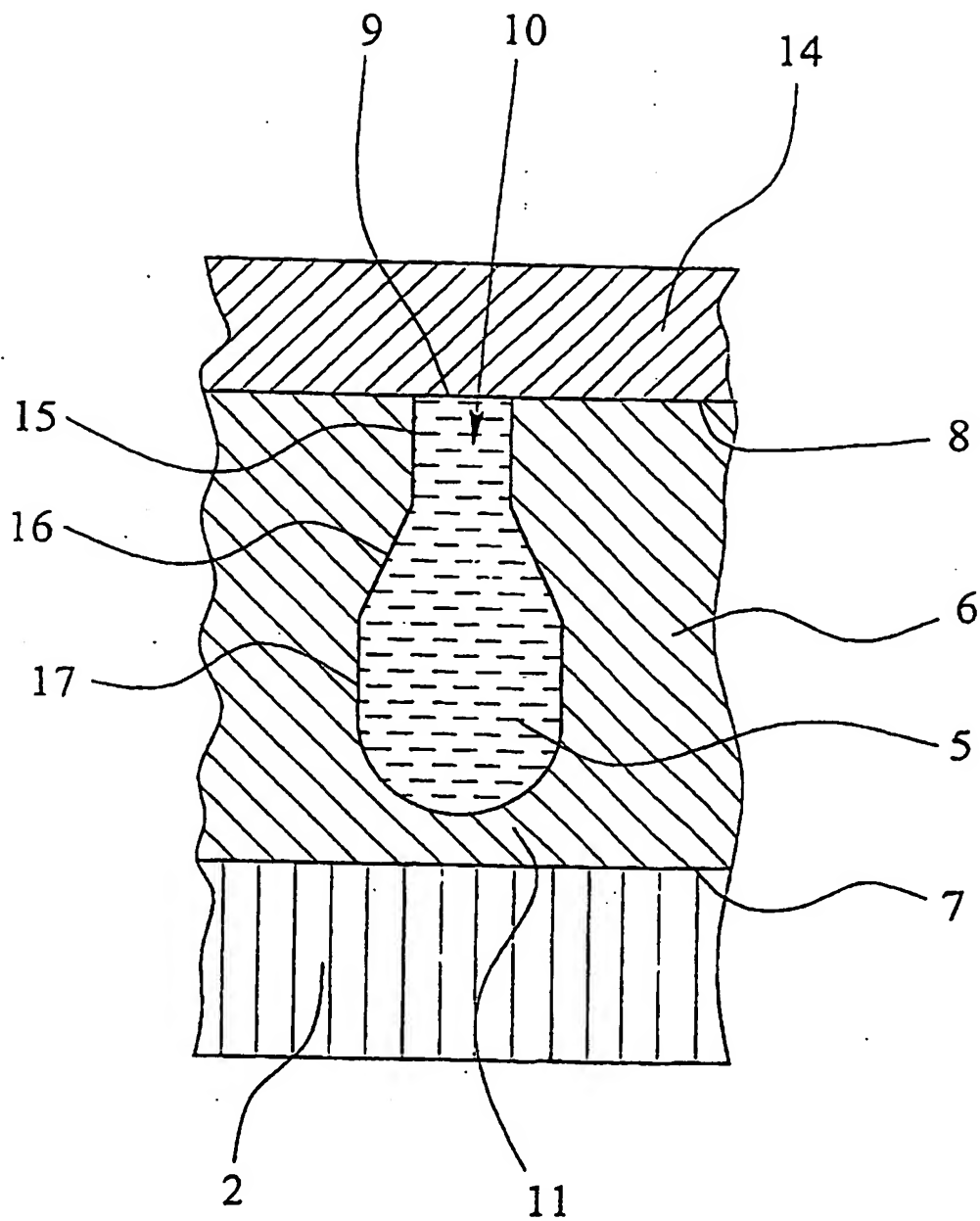


Fig. 5b

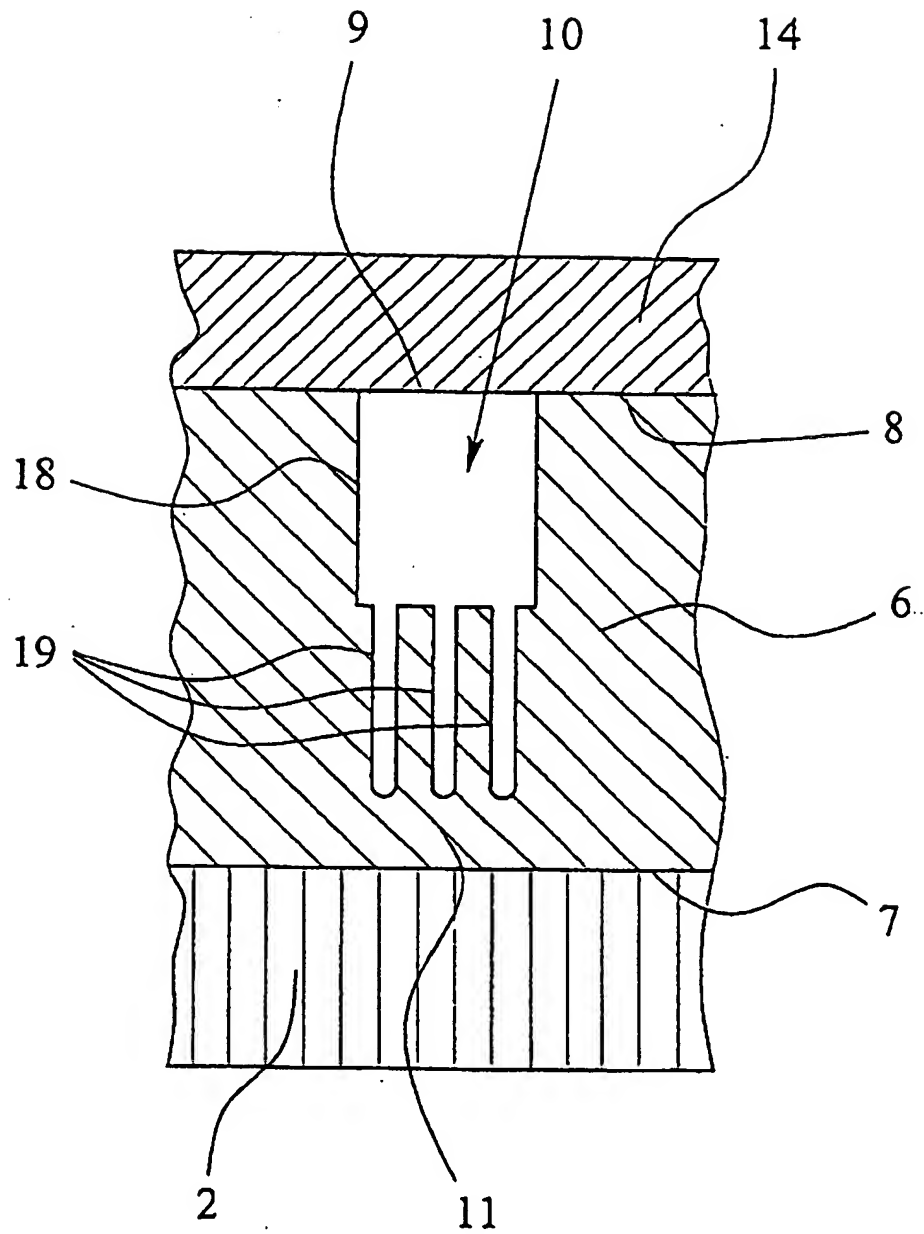


Fig. 5c

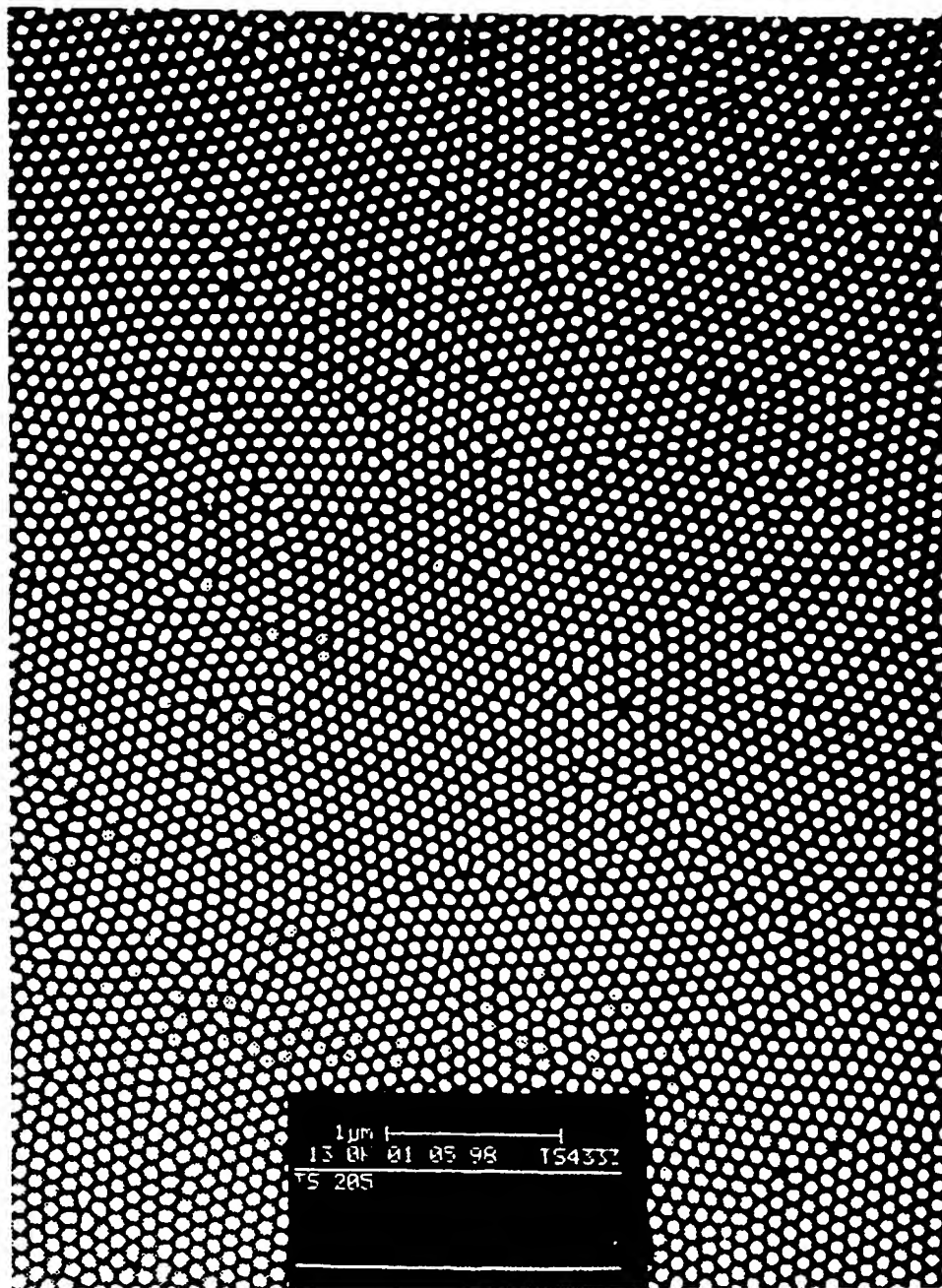


Fig. 6

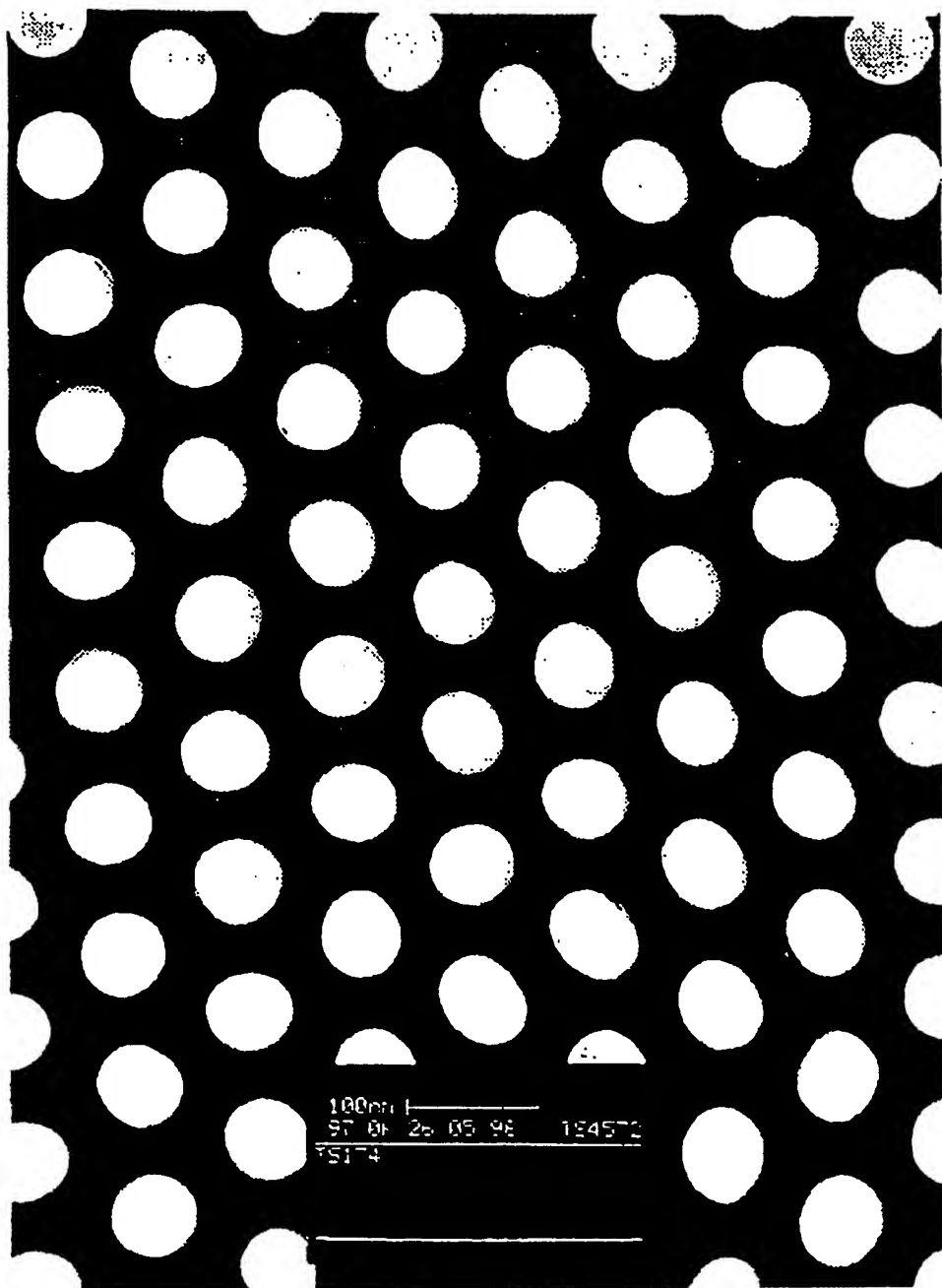


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L31/14 A61L31/16 A61L31/02		Int. Application No PCT/EP 99/08346
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61N C25D A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUNN D S ET AL: "Anodized layers on titanium and titanium alloy orthopedic materials for antimicrobial activity applications" MATER MANUF PROCESS; MATERIALS AND MANUFACTURING PROCESSES 1992, vol. 7, no. 1, 1992, pages 123-137, XP000884191 abstract	1-14, 16-20, 23, 25-28, 30-32, 34
X	US 5 769 883 A (PALME II DONALD F ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) column 3, line 47-51 column 11, line 19-41 figure 8 -/-	1,2,4,7, 8,10,11, 15,16,20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 February 2000		Date of mailing of the international search report 09/03/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muñoz, M

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.

PCT/EP 99/08346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 235 031 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 15 October 1998 (1998-10-15) cited in the application page 7, line 8-13 page 7, line 23 -page 8, line 2 page 11, line 9-17 ---	1,2,4,7, 8,10,11, 15,16
P,X	WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ;MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5 November 1998 (1998-11-05) claims ---	1,25,30
A	DE 195 37 872 A (ALT ECKHARD PROF DR) 17 April 1997 (1997-04-17) column 2, line 15-53 ---	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 12, 29 October 1999 (1999-10-29) & JP 11 181596 A (NAGOYA ALUMITE KK), 6 July 1999 (1999-07-06) abstract ---	1,25,30
A	SCHULTZE J W ET AL: "Regular nanostructured systems formed electrochemically: deposition of electroactive polybithiophene into porous silicon" ELECTROCHIMICA ACTA,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, BARKING, vol. 40, no. 10, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 1369-1383, XP004019809 ISSN: 0013-4686 page 2 -page 3 -----	1,25,30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 99/08346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5769883 A	23-06-1998	US 5500013 A	19-03-1996
		US 5968092 A	19-10-1996
		WO 9306792 A	15-04-1993
		US 5551954 A	03-09-1996
		US 5464450 A	07-11-1995
CA 2235031 A	15-10-1998	US 5843172 A	01-12-1998
		EP 0875218 A	04-11-1998
		JP 10295823 A	10-11-1998
WO 9848851 A	05-11-1998	DE 19724223 C	24-12-1998
		DE 19724229 C	01-04-1999
		DE 19724230 C	26-11-1998
		AU 7910098 A	24-11-1998
		EP 0979108 A	16-02-2000
		NO 995310 A	29-10-1998
DE 19537872 A	17-04-1997	NONE	
JP 11181596 A	06-07-1999	NONE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.